

Mecanismos de acción de los lípidos de la dieta sobre el cáncer de mama

E. Escrich*,
R. Segura**

* Departamento de Biología Celular y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

** Departamento de Ciencias Fisiológicas, Humanas y de la Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:
Dr. E. Escrich.
Departamento de Biología Celular y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.
08193 Bellaterra (Barcelona).

SUMMARY

The mechanisms involved in the stimulating action of dietary lipids on breast cancer are revised. The influence of those lipids on the steps of carcinogenesis, the participation of the hormonal system in such a stimulating action and the non-hormonal mechanisms (actions related to the carcinogen, alterations of the mammary gland, modifications of cell membrane, inhibition of intercellular communication, direct effect on cell proliferation, influence on the immunitary system, modifications in the synthesis of polyunsaturated fat acid-dependent products —prostaglandins, etc.— and effects of fat metabolites) are described.

Palabras clave

Lípidos de la dieta, Cáncer de mama.

Key words

Dietary lipids, Breast cancer.

INTRODUCCION

Numerosos estudios realizados en humanos y en modelos animales han aportado datos que indican que los lípidos de la dieta estimulan el desarrollo del cáncer de mama. Sin embargo, dicha acción estimuladora no está totalmente determinada. En primer lugar, existen algunos resultados discordantes que inducen a aceptar con precaución la conclusión general expuesta anteriormente. Por otra parte, a pesar de los esfuerzos realizados, todavía quedan importantes incógnitas por resolver. Este tema fue revisado con detalle en un trabajo anterior.¹

Entre las incógnitas no resueltas se halla la del mecanismo de acción, a través del cual los lípidos de la dieta influyen en el desarrollo del cáncer de mama. En este sentido se han propuesto diversas teorías, basadas en datos experimentales, que pueden agruparse en 3 grandes apartados: influencia sobre las etapas de la carcinogénesis, hipótesis hormonales y mecanismos de acción no hormonales. Aunque es evidente

que tales mecanismos no son necesariamente independientes, al objeto de facilitar su estudio, el objetivo de este trabajo será revisar la información que se posee para cada una de ellas.

INFLUENCIA SOBRE LAS ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS

La mayoría de los trabajos experimentales coinciden en señalar que las grasas actúan como promotores del cáncer de mama. Tal afirmación se basa en que los efectos estimuladores de dichas grasas se producen esencialmente cuando son administradas después de la acción del carcinógeno.²⁻⁸ La intensidad de la promoción parece guardar relación con el período de tiempo que transcurre desde la administración del carcinógeno hasta el inicio de la exposición a la dieta hiperlipídica; cuanto mayor es la separación entre ambos momentos menores son los efectos promotores.³

El posible papel de las grasas sobre la etapa de la iniciación no está tan bien documentado como su efecto promotor. Según algunos de los trabajos mencionados anteriormente no existe efecto de las mismas en la iniciación de la carcinogénesis mamaria,² mientras que en otros se concluye que las dietas grasas actúan preferentemente, aunque no de manera exclusiva, sobre la fase promotora.⁷ A pesar de estos resultados existen evidencias experimentales más recientes que demuestran, además de su efecto promotor, un papel cocarcinogénico en el momento de la iniciación.⁹⁻¹¹ Tres posibles vías de actuación han sido descritas en este sentido: 1) sobre la distribución del carcinógeno o favoreciendo el desarrollo de células tumorales latentes; 2) por afectación del metabolismo del carcinógeno, y/o 3) influenciando el desarrollo de la glándula mamaria normal.

Aunque la estructura de la membrana celular guarda relación con el tipo de grasa ingerido en la dieta, el hecho de que las dietas grasas no modifiquen la captación ni eliminación del carcinógeno de la glándula mamaria¹² va parcialmente en contra de la primera posibilidad descrita. Por otra parte, los efectos de las grasas sobre la carcinogénesis mamaria parecen ser independientes de una acción de las mismas sobre el metabolismo del carcinógeno, dado que existe similitud en los efectos estimulatorios provocados por las grasas, independientemente del carcinógeno empleado.⁹ Además, este comportamiento es particularmente evidente cuando tales carcinógenos son el dimetilbenz(a)antraceno (DMBA) y la nitrosometilurea (NMU). Ambas sustancias son de distinta naturaleza química: el primero de ellos es liposoluble, mientras que la NMU es hidrosoluble. Sin embargo, su diferencia más importante radica en el hecho de que únicamente la molécula nativa de NMU tiene capacidad carcinogénica; el DMBA para actuar como tal precisa de metabolización previa. Por tanto, el mecanismo por el cual las dietas ricas en grasas actúan sobre la iniciación de la carcinogénesis mamaria parece estar más bien relacionado con las alteraciones de las propiedades de las células de la glándula mamaria.¹³⁻¹⁵

En favor de esta última posibilidad estaría el hecho de que la eficacia de la carcinogénesis por DMBA varíe según el tipo de dieta, normal o hiperlipídica, que se utilice para alimentar a los animales antes de la exposición al carcinógeno.¹⁶ En condiciones normales tales carcinógenos se administran poco tiempo después del inicio de la pubertad de los animales.¹⁷ En

ese momento se dan una serie de condiciones hormonales y de síntesis de DNA, entre otras, que los hacen más receptivos a los efectos del carcinógeno.¹⁸ Al parecer, la ingesta previa de dieta rica en lípidos modifica su crecimiento y les produce trastornos de las funciones reproductoras,¹⁹⁻²¹ hecho que resultaría fundamental en la susceptibilidad de la glándula mamaria a la carcinogénesis.

En consecuencia, tal efecto indirecto de los lípidos de la dieta sobre la iniciación podría ser debido a su capacidad de generar tanto resistencia como susceptibilidad, en mayor o menor grado, a la transformación. Todo dependería de la relación temporal existente entre los estados de diferenciación glandular inducido por la dieta y otros factores y la exposición a los agentes iniciadores.

En relación con el tipo de grasa, se ha descrito que las que son fundamentalmente saturadas (grasas animales) tienen un papel importante en la iniciación de la carcinogénesis experimental mamaria.²²⁻²³ Por contra, tal como ha sido comentado, no existe acuerdo unánime sobre el efecto que ejercen las grasas altamente insaturadas (aceite maíz, etc) sobre esta misma fase de la carcinogénesis.

HIPOTESIS HORMONAL

Son diversos y de distinta procedencia los datos que sugieren que los lípidos podrían ejercer su acción a través de las hormonas. En primer lugar está extensamente documentado que las hormonas participan en la génesis y en el crecimiento de la mayoría de los tumores mamaros humanos y experimentales. Por otra parte, es un hecho conocido que las mismas hormonas que participan en el desarrollo de la glándula mamaria normal y/o del tumor mamario están también implicadas en la utilización de las grasas, y que éstas, a su vez, lo están en la síntesis de algunas hormonas. Fruto de estas interrelaciones son las alteraciones que se ha observado experimentalmente al modificar el contenido graso de la dieta. Variaciones en la reproducción, en la lactancia, en el ciclo estral y en la aparición de la pubertad han sido inducidas en ratas solamente por alimentación con dietas con alto contenido en grasas.¹⁹⁻²¹ A la vista de los conceptos y resultados expuestos se revela como lógica la hipótesis de que lípidos, hormonas y cáncer de mama pueden estar relacionados entre sí.

Prolactina

Una de las primeras hormonas relacionadas con los lípidos y el cáncer de mama fue la prolactina. Dicha hormona es uno de los factores críticos implicados en la estimulación y el crecimiento de los tumores mamarios de los roedores. Su acción ha sido demostrada ampliamente sobre diversos tipos de tumores experimentales —espontáneos, trasplantables e inducidos químicamente— (ver revisión en 24).

En un principio, Chan y Cohen encontraron que los animales alimentados con dietas con alto contenido en grasas (20% manteca de cerdo) tenían niveles séricos de prolactina en la fase proestro-estro cuatro o cinco veces más elevados que los controles (0,5% manteca de cerdo). El tratamiento con 2-bromo-alfa-ergocriptina (CB154), un potente inhibidor de la prolactina, redujo la incidencia de tumores mamarios inducidos con un carcinógeno y, consecuentemente, se anularon las diferencias entre los dos grupos de animales alimentados con distinto nivel graso en sus dietas. Dichos autores postularon que la proliferación de las células tumorales mamarias podría aumentar cuando la relación prolactina/estrógeno estuviera elevada. La ingesta crónica de cantidades considerables de grasa sería la causante del aumento en la prolactina.^{25, 26} Desde que fueron realizadas estas observaciones, otros autores también han descrito el mismo efecto de las dietas grasas sobre los niveles de prolactina.^{27, 21}

En conjunto, las evidencias que sugieren que la prolactina puede actuar como mediador endocrino del efecto estimulador de las dietas hiperlipídicas sobre el cáncer mamario experimental son las siguientes:²⁸ la prolactina es un promotor clásico de dicho cáncer; actúa también como hormona liporreguladora, controlando la movilización, depósito y transporte de la grasa en diversas especies de vertebrados; el efecto de las dietas hiperlipídicas y de la prolactina se ejerce fundamentalmente sobre la fase de la promoción tumoral y en los roedores la ingesta de dieta rica en grasa produce, según los trabajos citados, la elevación de los niveles sanguíneos de prolactina.

En los seres humanos también se han encontrado resultados que indican que los factores dietéticos afectan la producción hormonal y el metabolismo de tal hormona.^{29, 30}

A pesar de los resultados anteriores, la responsabilidad de la prolactina como mediadora del efecto descrito no está bien dilucidada. Aunque las elevaciones de

la prolactina circulante puedan ser parcialmente responsables del aumento en la incidencia tumoral, otros factores pueden estar implicados en el efecto estimulador de las dietas grasas sobre la carcinogénesis mamaria. Tales conclusiones se basan, en parte, en otros estudios en los que las dietas grasas son capaces de estimular el crecimiento de adenocarcinomas espontáneos mamarios que son hormonoindependientes.²⁷ Además de este argumento, actualmente se conocen un buen número de estos «otros factores» que pueden estar implicados; todos ellos serán comentados más adelante.

El papel de la prolactina como mediadora de los lípidos en el cáncer de mama no sólo está parcialmente cuestionado; a diferencia de los trabajos anteriores, otros investigadores han indicado que no existe ningún tipo de efecto de las dietas grasas sobre los niveles de prolactina.^{31-33, 23}

La existencia de discrepancias entre distintos estudios basados en las determinaciones de prolactina es un hecho que viene siendo habitual en los últimos tiempos. Además de que parecen existir diferencias sustanciales entre el cáncer mamario humano y el experimental en cuanto a su prolactindependencia,³⁴ otro tipo de factores de tipo técnico deben ser tenidos en cuenta. En consecuencia, las diferencias existentes entre los distintos laboratorios en cuanto al diseño de los experimentos, o los diferentes materiales y técnicas empleadas en los mismos, podrían contribuir notablemente en las diferencias observadas.

Un aspecto que puede ser importante en el mismo sentido es la propiedad que tienen ciertos anestésicos como el éter de estimular la liberación de prolactina.³⁵ Esta es la causa que, según Carroll, explicaría las diferencias entre sus resultados³¹ y los primeramente obtenidos por Chan y Cohen.

Por todos los motivos expuestos es difícil evaluar en el momento actual cuáles son realmente las relaciones de la prolactina con los lípidos en el cáncer de mama. Como en otras ocasiones se deberán esperar los próximos resultados para poder clarificar esta hipótesis de acción.

Hormonas ováricas

La relación entre lípidos, hormonas ováricas y carcinogénesis mamaria también ha sido investigada. Los estrógenos son una de las hormonas que pueden es-

tar más directamente implicadas en esta relación puesto que participan en todos los episodios, normales y patológicos, de la glándula mamaria. En lo que respecta a las grasas, las posibilidades de relación con los estrógenos van desde su ingesta, por el hecho de hallarse presentes en el tejido adiposo, hasta su incremento por acción directa de tales grasas. En cualquier caso, el efecto final sobre el cáncer de mama sería el mismo, su estimulación.

Una primera posibilidad hace referencia a la síntesis de estrona por parte del tejido adiposo. En las mujeres postmenopáusicas la estrona es el estrógeno predominante. En estas mujeres tan sólo una pequeña fracción de dicha hormona (~2%) es sintetizada en la glándula suprarrenal, el resto se produce por conversión periférica a partir de la androstendiona de origen ovárico o suprarrenal.^{36, 37} En consecuencia, los niveles de estrona dependerán de la androstendiona que se secreta en esos órganos y, por otra parte, de la capacidad de los tejidos periféricos para convertirla en estrona. Los tejidos que poseen dicha capacidad son el hígado, tejido adiposo y cerebro.^{38, 39} Al parecer el tejido adiposo juega un importante papel en este cometido. En los hombres y en las mujeres postmenopáusicas se ha demostrado que su tejido adiposo contiene aromatasas y 17- β -deshidrogenasas, dos enzimas implicadas en la síntesis de estrógenos. Este fenómeno, unido a la gran extensión que tiene la masa adiposa en el organismo, justifica el importante papel ejercido por dicho tejido en la formación de estrógenos.⁴⁰ Por ello no es de extrañar que la conversión periférica de androstendiona a estrona esté más aumentada en las mujeres obesas que en las de peso normal.^{41, 42} Estas observaciones constituyen un argumento en favor de la hipótesis de De Waard⁴³⁻⁴⁵ relativa a la implicación de la obesidad como factor de riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.

El hecho de que el tejido adiposo pueda ser un reservorio de estrógenos podría tener otras connotaciones. Estas hormonas serían capaces de estimular la carcinogénesis mamaria al ser incorporadas por los organismos a través de las grasas de la dieta. No obstante, esta posibilidad no ha podido demostrarse experimentalmente.²³

Además de la síntesis de estrógenos por parte del tejido adiposo, las grasas parecen tener también influencia sobre la biodisponibilidad de estas hormonas. «In vitro» se ha demostrado que los ácidos grasos insaturados y no esterificados disminuyen la capacidad

de unión de los estrógenos a su proteína de transporte. En consecuencia, aumentan los niveles de hormona libre que es la utilizable por los tejidos diana.⁴⁶ En el mismo sentido, el estudio de la fracción estrogénica libre en relación al peso corporal ha puesto de manifiesto que las mujeres normales con peso normal tienen menor porcentaje de estrógenos libres en plasma y menor parte de estas hormonas ligadas a albúmina que las obesas normales o las afectadas de cáncer de mama con peso normal o elevado.⁴⁷ Los niveles de estradiol libre también se han hallado incrementados en los animales sometidos a dietas hiperlipídicas ricas en ácidos grasos poliinsaturados —aceite de maíz—. ⁴⁸

Considerando que los estrógenos estimulan el crecimiento del cáncer de mama, el incremento de su síntesis por parte del tejido adiposo y el efecto de las grasas sobre su biodisponibilidad estarían implicados muy probablemente en el efecto promotor de las grasas sobre dicho cáncer.

En los animales de experimentación se ha demostrado que el tejido adiposo, además de ser un importante lugar de metabolización y reservorio de esteroides, puede ser también sensible a estas hormonas. Son diversas las hormonas esteroideas que pueden actuar sobre dicho tejido.⁴⁹ Los «receptores» («binding sites») necesarios para ejercer esta acción también han sido encontrados.^{50, 51} Estos conocimientos pueden ayudar a comprender las interrelaciones entre las hormonas y los lípidos. Probablemente forman parte de la regulación de este sistema. Sin embargo, no puede aún precisarse si inciden, ni de qué manera lo hacen, sobre la carcinogénesis mamaria.

Aparte de la obesidad se han citado otras causas, también relacionadas con las grasas, que por medio de vías distintas pueden aumentar los niveles de los estrógenos. Una de ellas se basa en el hecho de que las bacterias intestinales son capaces de producir estrógenos a partir de ácidos biliares y derivados del colesterol (ver revisión en 1). En relación con esta posibilidad se halla también el hecho que las mujeres normales con alimentación vegetariana excretan mayores cantidades de estrógenos por heces que las mismas mujeres alimentadas con régimen omnívoro.⁵²

También se ha estudiado experimentalmente la posibilidad de que las dietas grasas afecten a la secreción ovárica de hormonas esteroideas. Los resultados obtenidos, al igual que ocurría con los de la prolactina, no suelen ser generalmente coincidentes. De manera que mientras algunos trabajos citan un efecto estimu-

latorio de estas grasas sobre la producción ovárica, otros no describen ningún tipo de modificación.^{21, 23}

Otras hormonas

El efecto de los lípidos sobre los niveles de insulina, tiroxina, hormona del crecimiento y corticosterona también se ha intentado valorar experimentalmente. No obstante, en el momento actual todavía no pueden darse conclusiones dada la escasez de trabajos destinados a resolver este problema y la disparidad de resultados obtenidos.²¹

Lípidos y receptores hormonales

Son pocos los trabajos que han determinado los efectos de los lípidos sobre los niveles de receptores hormonales. Al parecer, las variaciones en la composición grasa de la dieta (5 ó 20% de aceite de maíz) no modifican el contenido en receptores de estradiol (RE) ni de progesterona (RP) de los tumores mamarios experimentales inducidos mediante un carcinógeno. Únicamente se detectan valores inferiores de RE si la proporción de grasa es muy pequeña (0,5% de aceite de maíz), lo cual no excluye que sea un efecto inespecífico generado por un problema de deficiencia en ácidos grasos. La regulación del RP por los estrógenos —los estrógenos estimulan la síntesis de su propio receptor y la del receptor de la progesterona⁵³⁻⁵⁴— tampoco se altera con las variaciones en la composición grasa de la dieta.^{48, 21}

Resultados similares a los anteriores se han obtenido, al determinar el contenido en receptores de prolactina, en los tumores de los animales del mismo modelo experimental sometidos a dieta normal o hiperlipídica poliinsaturada.^{55, 21} En el sentido contrario, algunos autores han mostrado que las membranas de los tumores anteriores presentan mayor capacidad de unión para las hormonas lactogénicas en general (unión a hormona de crecimiento). Tales diferencias se asocian con alteraciones de la composición cualitativa en ácidos grasos de tales membranas.⁵⁶

Según nuestra información no existen datos acerca de un posible efecto de las grasas sobre la regulación del sistema endocrino a través de los mecanismos postreceptor. Sería conveniente abordar esta cuestión dada la importancia que han manifestado tener estos mecanismos sobre el cáncer de mama.

En definitiva, no existen evidencias experimentales que indiquen claramente que los efectos de las grasas sobre el cáncer de mama se produzcan a través de la estimulación de las hormonas comentadas en esta revisión. No obstante, existe un paralelismo entre la evolución y las conclusiones obtenidas al tratar este problema y las aparecidas al estudiar la implicación del sistema hormonal como factor de riesgo en los cánceres mamarios humanos. Salvo contadas excepciones, no se han encontrado variaciones hormonales entre las mujeres normales y las afectadas de patología mamaria, maligna o benigna.⁵⁷ Sin embargo, es un hecho conocido que los cánceres mamarios son en su mayor parte hormonodependientes y que, por tanto, su crecimiento está regulado por diversas hormonas, entre las cuales están todas las citadas anteriormente. Aparte de problemas técnicos, como los que fueron comentados al tratar la prolactina, no puede excluirse la posibilidad de que sean necesarias altas cantidades de grasa en la dieta para inducir pequeños cambios en las secreciones endocrinas y/o en los receptores hormonales que sean suficientes para ejercer un efecto estimulador sobre la carcinogénesis mamaria. Quizá mejorando los métodos de trabajo, desarrollando nuevas técnicas o incluso modificando la estrategia de aproximación al problema se consigan resolver estas posibles diferencias. Los próximos resultados deberán discurrir esta cuestión.

Esté implicado o no el sistema hormonal en el mecanismo de acción de las grasas en el cáncer de mama, lo cierto es que deben de existir otros mecanismos no hormonales, puesto que algunos efectos estimuladores de las grasas están netamente dissociados de las hormonas. Así se ha comprobado que las grasas estimulan también a ciertos tumores mamarios que son hormonoindependientes. Además, dichas grasas son capaces de aumentar el desarrollo de los carcinomas mamarios en ratas con secreciones hormonales experimentalmente aumentadas o disminuidas.^{27, 21}

MECANISMOS DE ACCION NO HORMONALES

Acciones relacionadas con el carcinógeno

Las acciones de las grasas relacionadas con el carcinógeno guardan afinidad con lo expuesto al discutir su influencia sobre la etapa de la iniciación de la carcinogénesis. Atendiendo a lo expuesto en tal apartado,

parece probable que los efectos de tales compuestos sean más bien debidos a las alteraciones que generan en la glándula mamaria que a acciones efectuadas directamente sobre el carcinógeno. No obstante, se ha indicado que los ácidos grasos insaturados activan ciertos carcinógenos⁵⁸ y, además, existen otras posibilidades de relación entre grasas y carcinógenos. En tal sentido debe ser considerada la circunstancia de que las grasas animales puedan contener materiales con actividad carcinogénica o cocarcinogénica.

En algunas mujeres las muestras obtenidas por aspirado tras la punción mamaria han demostrado su carácter mutagénico en el test de Ames. Las sustancias activas almacenadas en el tejido adiposo podrían ser liberadas a la sangre y transportadas hasta el epitelio mamario. Se han descrito diversos compuestos que resultan ser activos sobre los animales: contaminantes alimentarios (pesticidas, toxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.), aditivos (antibióticos, etc.), hormonas, etc. Algunos de ellos han sido encontrados en las grasas; tal es el caso de los estrógenos, que ya fue comentado en el transcurso de las hipótesis hormonales, y de los pesticidas. Sin embargo, los niveles totales de estos últimos en las grasas animales (manteca y sebo) han resultado ser inferiores (52 ppb) a los mínimos permisibles (300 ppb). Además del posible efecto directo de estos compuestos sobre la glándula mamaria del huésped, su presencia en la grasa animal podría afectar al hombre si es ingerida. Al igual que en ocasiones anteriores, el consumo total de grasas podría ser un factor determinante en esta situación.^{23, 59, 4}

Hasta este momento las acciones de las grasas relacionadas con el carcinógeno se han referido a carcinógenos de procedencia exógena. También es posible, sin embargo, que dichas grasas actúen facilitando o inhibiendo la producción endógena de sustancias activas.⁶⁰ En este sentido ya fue comentado al tratar las hipótesis hormonales, el posible papel de las bacterias intestinales en la producción de estrógenos a partir de ácidos biliares y derivados del colesterol y el posible papel de tales grasas sobre los mecanismos postreceptor.

Alteraciones de la glándula mamaria

Las grasas, además de formar parte del estroma mamario, son necesarias para el desarrollo y el man-

tenimiento normal del epitelio. Los ácidos grasos esenciales (poliinsaturados) son, conjuntamente con las prostaglandinas, los elementos fundamentalmente implicados en este proceso de regulación.^{61, 62, 15} En consecuencia, ciertos desequilibrios en la ingesta podrían inducir cambios en el tejido mamario, por los que se incrementaría su sensibilidad a la transformación carcinogénica.^{13, 14} En este sentido, y enlazando con las hipótesis hormonales, ha sido descrito que las dietas ricas en grasas producen un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a las hormonas mamógenas.¹⁵ Según datos extraídos de las revisiones 3 y 4 existen autores que han observado que las dietas ricas en grasas producen un efecto estimulador sobre la glándula mamaria de ratas implantadas con un derivado estrogénico. Sin embargo, debe considerarse que si desciende el umbral de sensibilidad a las hormonas es posible que la estimulación de la glándula mamaria pueda realizarse a partir de niveles hormonales normales o tan sólo ligeramente aumentados.

Modificaciones de la membrana celular

El contenido en ácidos grasos de los lípidos de las membranas celulares está relacionado con el tipo de estos ácidos grasos que habitualmente se ingiere en la dieta. Los cambios en la composición lipídica de la membrana celular alteran su estructura y su función y desencadenan una serie de fenómenos que modifican la fisiología de la célula. Fluidez de la membrana, movilidad de las macromoléculas, disponibilidad de los receptores, actividades enzimáticas, síntesis y degradación de prostaglandinas y nucleótidos cíclicos, y transporte de aminoácidos y carbohidratos son algunos de los procesos que pueden afectarse si cambia la composición de los lípidos de la membrana. Estos procesos son de vital importancia para la función y la división celular; algunos de ellos han podido ser evidenciados experimentalmente.

Uno de los factores estudiados ha sido el de la fluidez de la membrana en relación al tipo de dieta. Así se ha comprobado que las dietas que aumentan la producción de tumores mamarios (dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados de origen vegetal) también aumentan el grado de insaturación de los fosfolípidos de los tejidos mamarios.^{31, 55} El aumento en ácidos grasos insaturados de la membrana incrementa la fluidez de dicha membrana, haciéndola más permeable a

los agentes carcinogénicos, cocarcinogénicos y/o promotores. Asimismo, la fluidez de la membrana se ha asociado con incrementos en la división celular.⁶³ Sin embargo, la complejidad de los mecanismos biológicos implicados en todos estos procesos⁶⁴ sugiere que si bien existen pruebas en este sentido, no puede establecerse una relación tan simple como la indicada anteriormente entre lípidos poliinsaturados de la dieta, grado de insaturación de las membranas, aumento de la fluidez y división celular.

Los conceptos descritos anteriormente acerca del grado de insaturación y la fluidez de la membrana son válidos para los ácidos grasos naturales, es decir, los que presentan la configuración *cis*. Los isómeros *trans*, generados tras tratamiento industrial de los compuestos naturales, se incorporan a la membrana y se comportan de la misma manera que los ácidos grasos saturados.^{65, 66}

Existen otras funciones de las membranas que también se ven afectadas por las variaciones en el contenido de sus ácidos grasos. Una de las más estudiadas es la de la síntesis de prostaglandinas. Los ácidos grasos poliinsaturados son los precursores de las prostaglandinas. Los de la familia del linoleico (origen vegetal) se convierten, vía ácido araquidónico, en prostaglandinas de las series 1 ó 2. En cambio, los ácidos grasos de la familia del ácido linolénico (origen organismos marinos y vegetal) lo hacen, vía ácido eicosapentanoico, en prostaglandinas de la serie 3. Se han aportado datos que muestran que el crecimiento tumoral en animales inducidos con un carcinógeno y alimentados con dietas ricas en ácido linoleico se asocia mejor con el contenido en ácido araquidónico del tumor que con el de aquel ácido graso.⁶⁷ También se ha demostrado que en estos animales existen mayores concentraciones de ácido araquidónico y prostaglandinas en sus tumores mamarios que en la glándula normal.^{68, 69} Asimismo, se ha conseguido bloquear el efecto estimulador de las dietas hiperlipídicas sobre el cáncer de mama mediante inhibidores de la síntesis de prostaglandinas o suministrando derivados acetilénicos análogos del ácido araquidónico.⁶

A diferencia de los lípidos de origen vegetal, los de organismos marinos inhiben el desarrollo de los tumores mamarios inducidos en animales de laboratorio.^{70, 71, 66, 72} Un posible mecanismo de acción implicado en tal inhibición podría residir en el hecho de que ambos tipos de ácidos grasos utilizan los mismos enzimas para producir sus prostaglandinas. El exceso dietético en lí-

pidos de la familia del ácido linolénico perturbaría de esta manera la vía del ácido araquidónico, destacando nuevamente la importancia de dicha vía en la promoción del cáncer de mama.^{73, 66, 63}

Inhibición de la comunicación intercelular

Existe otra hipótesis relacionada con la membrana que sugiere que las acciones estimuladoras de las grasas sobre el cáncer de mama pueden producirse mediante la inhibición de la comunicación intercelular.^{8, 74, 21, 63} La comunicación entre las células parece ser un mecanismo importante para el control de la diferenciación y el crecimiento de los tejidos normales y neoplásicos. Un tipo específico de comunicación intercelular es el de la cooperación metabólica. Tal mecanismo se halla implicado en el paso de moléculas de bajo peso molecular, probablemente reguladoras del crecimiento, a través de las uniones intercelulares («gap junctions»).

Se ha descrito diversos agentes con acción promotora tumoral, entre los que se hallan los ácidos grasos, que son capaces de bloquear la cooperación metabólica entre las células a concentraciones no citotóxicas. Como en otras ocasiones, el grado de insaturación de estos ácidos grasos es un factor importante a considerar. Aylsworth y col. encontraron que diversos ácidos grasos insaturados (linoleico -18:2-, linolénico -18:3-, palmitoleico -16:1- y araquidónico -20:4-) son capaces de bloquear tal cooperación metabólica. Por contra, los ácidos grasos saturados (palmitico -16:0-, esteárico -18:0- y araquídico -20:0-) no parecen ejercer ningún efecto a este nivel.^{8, 74} El grado de insaturación de estos ácidos grasos no parece guardar relación con su capacidad para inhibir la cooperación metabólica. Sin embargo, la longitud de su cadena sí se asocia con dicha capacidad. Otro factor implicado es el de la orientación isomérica de los dobles enlaces del ácido graso. En este sentido, las configuraciones *cis* son más eficaces que las *trans* para producir dicha inhibición.⁷⁴

En consecuencia, una hipótesis para explicar el papel de las grasas y la comunicación intercelular en la estimulación del cáncer de mama plantearía que el aumento en la proliferación de las células iniciadas y el subsecuente desarrollo tumoral por los promotores serían causados por la inhibición de la comunicación intercelular. Este bloqueo se realizaría a nivel de las uniones intercelulares impidiendo, por tanto, la transfe-

rencia de las señales reguladoras conducidas por los iones y las moléculas de bajo peso molecular. No obstante, no se conocen bien los mecanismos por los que los ácidos grasos insaturados de cadena larga inhiben la cooperación metabólica. Se ha indicado que podría deberse a cambios en la composición en ácidos grasos de las membranas o la formación de radicales libres por peroxidación de los ácidos grasos insaturados; pero el hecho de que el efecto inhibitorio no dependa del grado de insaturación hace improbable esta posibilidad. También ha sido descrito que tales lípidos podrían inhibir la comunicación intercelular alterando la actividad de la proteína quinasa C. Finalmente, si se considera que los ácidos linoleico y araquidónico son precursores de la síntesis de prostaglandinas, es posible que en la inhibición de la cooperación metabólica intervengan también dichas prostaglandinas. Sin embargo, ese no sería el único mecanismo puesto que otros ácidos grasos que no son precursores de las prostaglandinas también inhiben tal cooperación metabólica.^{8, 74}

Efecto directo sobre la proliferación celular

Además del papel cocarcinogénico en el momento de la iniciación, las grasas tienen un efecto promotor sobre el cáncer de mama. Este efecto promotor podría ejercerse, por lo menos en parte, mediante una acción directa de esas grasas sobre el tumor. Apoya esta posibilidad el hecho de que el crecimiento de las células tumorales mamarias en cultivo se estimule por la adición de determinados ácidos grasos. Al igual que en la mayor parte de los trabajos realizados «in vivo», los ácidos grasos insaturados reducen significativamente el tiempo de duplicación («doubling time»); aumentando, por tanto, la actividad mitótica celular. Por contra, la adición al medio de cultivo de ácidos grasos saturados reduce dicha actividad mitótica. Este fenómeno también se presenta en los cultivos celulares de glándula mamaria normal. A pesar de que la máxima estimulación del crecimiento de ambos tipos celulares, normal y neoplásico, requiere la presencia de hormonas (insulina, prolactina e hidrocortisona) y de ácidos grasos insaturados, la estimulación del crecimiento de las células tumorales puede conseguirse, en medios carentes de hormonas, por adición de ácido linoleico.²¹ En discrepancia con estas suposiciones se hallan otros trabajos realizados «in vivo», que no en-

cuentran ningún efecto de las dietas ricas en grasas sobre la proliferación celular.⁶

Influencia sobre el sistema inmunitario

Se dispone de numerosos datos que indican que los desequilibrios nutricionales influyen en el sistema inmunitario. Estudios efectuados en humanos, animales de laboratorio y en condiciones «in vitro» han demostrado que la administración de ácidos grasos poliinsaturados, linoleico y araquidónico fundamentalmente ejerce un efecto supresor sobre la función inmunitaria.⁷⁵⁻⁷⁸ La obesidad también actúa negativamente sobre dicha función.^{79, 76}

A la vista de los resultados anteriores y teniendo en cuenta que la inmunosupresión es considerada desde hace tiempo como un factor implicado en el cáncer, parece oportuno concluir que dicho factor forma parte del mecanismo de acción de las grasas sobre el cáncer de mama. Las primeras evidencias al respecto fueron halladas por Hillyard y Abraham en 1979 al estudiar tumores experimentales de animales sometidos a dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados.⁶ Posteriormente otros autores han aportado datos en este mismo sentido. Así, en una línea celular de cáncer mamario humano (ALAB) se ha observado que el ácido linoleico tiene un efecto inhibitorio sobre la linfocitotoxicidad.⁸⁰ También ha sido demostrado que en las ratas portadoras de tumores inducidos químicamente las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados reducen la concentración periférica de linfocitos.⁸¹ Por otra parte, la potenciación inmunológica de estos animales resulta efectiva únicamente en los grupos de ellos que fueron sometidos a dieta con contenido normal o deficiente en ácidos grasos poliinsaturados.^{82, 83} Además, dadas las interrelaciones metabólicas existentes entre el ácido linoleico, ácido araquidónico y las prostaglandinas, es altamente probable que dichas prostaglandinas, que a su vez tienen propiedades inmunosupresoras, estén también implicadas en este proceso.^{6, 77, 84}

A pesar de estos resultados algunos investigadores han descrito que las grasas no tienen ningún efecto sobre la respuesta inmunitaria.²¹

Efectos de los metabolitos de las grasas

Finalmente es también factible que ciertos metabolitos de las grasas puedan tener un efecto sobre la prolife-

ración de las células tumorales mamarias. Los epóxidos o los peróxidos de los ácidos grasos poliinsaturados podrían tener un papel crítico en dicha proliferación. En la actualidad existen diversos trabajos realizados en humanos y en modelos experimentales (cultivos e «in vivo») que parecen demostrar que los antioxidantes ejercen un efecto protector sobre el cáncer de mama. Dicho efecto parece depender del tipo de antioxidante y de la composición grasa de la dieta^{13, 21, 85, 83}.

Son diversos los antioxidantes que se han investigado; unos, naturales, como la vitamina E, y otros, tipo hidroxitolueno butilato (BHT) o hidroxianisole butilato (BHA) utilizados en forma de aditivos. La vitamina E es un compuesto que se presenta en ocho formas químicas distintas, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. El alfa-tocoferol es la forma biológica más activa. Dicha vitamina se requiere para el mantenimiento de las membranas celulares y para la remoción de radicales libres. Interviene en la estereoidogénesis adrenal y es necesaria para las funciones reproductivas. Su acción se halla estrechamente asociada a la del selenio y los aminoácidos azufrados. A través de este sistema se consigue mantener los niveles tisulares normales y la actividad del glutatión y de la glutatión-peroxidasa, ambos implicados en el metabolismo de los peróxidos lipídicos.

Respecto a la composición grasa de la dieta son nuevamente los ácidos grasos poliinsaturados los que resultan más comprometidos en esta hipótesis. Tales ácidos grasos pueden peroxidarse convirtiéndose en sustancias con propiedades carcinogénicas^{88, 71, 83}. Por tanto, los requerimientos dietéticos en vitamina E dependen de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados⁸⁷.

A pesar de que existen resultados contradictorios se han aportado datos que parecen demostrar que la mayoría de estas sustancias antioxidantes son protectoras del cáncer mamario^{80, 59, 13, 21, 85, 88}. Su mecanismo de acción también empieza a ser conocido. Existen diversos resultados experimentales que sugieren que la acción de ciertos antioxidantes, como el BHT, se realiza alterando la activación de los carcinógenos que, como el dimetilbenz(a)antraceno (DMBA), necesitan metabolizarse para ser mutágenos.^{13, 21} Por otra parte, también se ha descrito que el efecto inhibitorio de la carcinogénesis mamaria está relacionado con el momento en que se administre el antioxidante. Este resulta eficaz cuando actúa alrededor del tiempo de ac-

ción del carcinógeno. Asimismo, el efecto tumoral parece depender, además del tipo y cantidad de grasa, de la clase de carcinógeno y/o antioxidante utilizados. Además, en los trabajos realizados con DMBA se ha descrito que el BHT inhibe la incidencia de cáncer mamario experimental, mientras que el BHA o el alfatocoferol no parecen tener ningún efecto^{13, 88}.

CONCLUSIONES

Existen numerosos datos experimentales que ponen de manifiesto la relación existente entre los lípidos de la dieta y el cáncer de mama. El mecanismo de acción de tal relación empieza a ser conocido. Los estudios realizados indican que el efecto final depende del momento y del tiempo de administración de las dietas ricas en estos nutrientes, así como del tipo y la cantidad de ellos que son administrados. Asimismo, los cambios generados por los lípidos de la dieta sobre el sistema hormonal (estrógenos fundamentalmente) o sobre los otros factores descritos (membranas celulares, sistema inmunitario, síntesis de prostaglandinas, etc.) intervendrían también en la estimulación del cáncer de mama experimental. Todos estos factores actuarían simultáneamente y de manera integrada. La eficacia de la estimulación vendría dada esencialmente por la intensidad de cada uno de ellos y por su relación temporal.

Por otra parte, según la mayoría de trabajos, los efectos de las grasas de la dieta se producen esencialmente sobre la promoción de dicho cáncer. La importancia de tal acción se hallaría directamente relacionada con la cantidad de lípido administrado y con la duración de la exposición. Respecto al tipo de lípidos, serían los ácidos grasos insaturados de origen vegetal los que estarían fundamentalmente implicados en todos estos mecanismos, aunque en diversos trabajos las grasas animales (ácidos grasos saturados) han demostrado tener también algún tipo de acción. Los isómeros trans de los ácidos grasos insaturados parecen comportarse como los saturados y los procedentes de organismos marinos (derivados del ácido linolénico) tienen un comportamiento inhibitorio del cáncer mamario experimental.

REFERENCIAS

1. Escrich E, Segura R. Factores de la dieta y cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 1991; 2: 86-96.

2. Carroll KK, Khor HT. Effects of dietary fat dose level of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene on mammary tumor incidence in rats. *Cancer Res* 1970; 30: 2260-2264.
3. Carroll KK, Khor HT. Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Progr Biochem Pharmacol* 1975; 10: 308-353.
4. Carroll KK. Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers. *Cancer Res* 1975; 35: 3374-3383.
5. Hopkins GJ, Carroll KK. Relationship between amount and type of dietary fat in promotion of mammary carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1009-1012.
6. Hillyard LA, Abraham S. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on growth of mammary adenocarcinomas in mice and rats. *Cancer Res* 1979; 39: 4430-4437.
7. Ip C. Ability of dietary fat to overcome the resistance of mature female rats to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 1980; 40: 2785-2789.
8. Aylsworth CF, Jone C, Trosko JE, Meites J, Welsch CW. Promotion of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis by high dietary fat in the rat: possible role of intercellular communication. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 637-645.
9. Dao TL, Chan PC. Effect of duration of high fat intake on enhancement of mammary carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 201-205.
10. Kritchevski D, Weber MM, Klurfeld DM. Dietary fat versus caloric content in initiation and promotion of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 1984; 44: 3174-317.
11. Clinton SK, Alster JM et al. Effects of dietary protein, fat and energy intake during an initiation phase study of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced breast cancer in rats. *J Nutr* 1986; 116: 2290-2302.
12. Gammal EB, Carroll KK, Plunkett ER. Effects of dietary fat on the uptake and clearance of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene by rat mammary tissue. *Cancer Res* 1968; 28: 384-385.
13. King MM, McCay PB, Russo IH. Dietary fat may influence DMBA-initiated mammary gland carcinogenesis by modification of mammary gland development. En: *Diet, Nutrition, and Cancer: From Basic Research to Policy Implications*, Alan R Liss, Inc, New York 1983; 61-90.
14. Lee SY, Rogers AE. Mammary gland DNA synthesis in rats fed control or high lard diets. *Federation Proc* 1984; 43: 854.
15. Welsch CW, DeHoog JV, O'Connor DH, Sheffild LG. Influence of dietary fat levels on development and hormone responsiveness of the mouse mammary gland. *Cancer Res* 1985; 45: 6147-6154.
16. Escrich E, Segura R. Effects of polyunsaturated lipids of the diet on steps of experimentally mammary carcinogenesis. (En preparación.)
17. Huggins C, Grand LC, Brillantes FP. Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons, and its suppression. *Nature* 1961; 189: 204-207.
18. Nagasawa H, Yanai R, Taniguchi H. Importance of mammary gland DNA synthesis on carcinogen-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 1976; 36: 2223-2226.
19. Inami S, Yang MG, Michelsen O, Hafs HD. The influence of high-fat diets on estrous cycles, sperm production and fertility of rats (37253). *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 143: 63-68.
20. Boeryd B, Hallgren B. The incidence of spontaneous mammary carcinoma in C3H mice is influenced by dietary fat given from weaning and given to the mothers during gestation and lactation. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect A* 1986; 94: 237-241.
21. Welsch CW, Aylsworth CF. Enhancement of murine mammary tumorigenesis by feeding high levels of dietary fat: a hormonal mechanism? *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 215-221.
22. Rogers AE. Influence of dietary content of lipids and lipotropic nutrients on chemical carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 1983; 43: 2477s-2484s.
23. Sylvester PW, Russell M, Ip M, Ip C. Comparative effects of different animal and vegetable fats fed before and during carcinogen administration on mammary tumorigenesis, sexual maturation, and endocrine function in rats. *Cancer Res* 1986; 46: 757-762.
24. Welsch CW, Calaf de Iturri G, Brennan MJ. DNA synthesis of human, mouse, and rat mammary carcinomas «in vitro». *Cancer* 1976; 38: 1272-1281.
25. Chan PC, Cohen LA. Effect of dietary fat, antiestrogen, and antiprolactin on the development of mammary tumors in rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 52: 25-30.
26. Chan PC, Cohen LA. Dietary fat and growth promotion of rat mammary tumors. *Cancer Res* 1975; 35: 3384-3386.
27. Ip C, Yip T, Bernardis LL. Role of prolactin in the promotion of dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors by dietary fat. *Cancer Res* 1980; 40: 374-378.
28. Cohen LA. Mechanisms by which dietary fat may stimulate mammary carcinogenesis in experimental animals. *Cancer Res* 1981; 41: 3808-3810.
29. Zumoff B. Influence of obesity and malnutrition on the metabolism of some cancer-related hormones. *Cancer Res* 1981; 41: 3805-3807.
30. Wynder EL, Hill P. Prolactin, oestrogen, and lipids in breast fluid. *Lancet* 1977; 2: 840-842.
31. Carroll KK. Neutral fats and cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 3695-3699.
32. Rogers AE, Wetsel WC. Mammary carcinogenesis in rats fed different amounts and types of fat. *Cancer Res* 1981; 41: 3735-3737.
33. Wetsel WC, Rutledge A, Rogers AE. Dietary corn oil does not alter plasma prolactin in rats. *Federation Proc* 1983; 42: 526.
34. Escrich E. Hormone-dependence of experimental mammary tumors. *Rev Esp Fisiol* 1990; 46: 89-94.
35. Neill JD. Effects of «stress» on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat. *Endocrinol* 1970; 87: 1192-1197.
36. Longcope C. Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 778-781.
37. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 793-798.
38. Naftolin F, Ryan KJ, Petro Z. Aromatization of androstenedione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats. *Endocrinol* 1972; 90: 295-298.
39. Schindler AE, Ebert A, Friedrich E. Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 627-630.
40. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 564-570.
41. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estro-

- gen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 207-214.
42. Rizkallah TH, Tovell HMM, Kelly WG. Production of estrone and fractional conversion of circulating androstenedione to estrone in women with endometrial carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 1045-1056.
 43. De Waard F, Baanders-Van Halewijn EA, Huizinga J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. Evidence for the existence of 2 types of human breast cancer. *Cancer* 1964; 17: 141-151.
 44. De Waard F. Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to by weight and height. *Cancer Res* 1975; 35: 3351-3356.
 45. De Waard F. Premenopausal and postmenopausal breast cancer: one disease or two? *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 549-552.
 46. Martin ME, Vranckx R, Benassayag C, Nunez EA. Modifications of the properties of human sex steroid-binding protein by nonesterified fatty acids. *J Biol Chem* 1986; 261: 2954-2959.
 47. Ota DM, Jones LA et al. Obesity, non-protein-bound estradiol levels, and distribution of estradiol in the sera of breast cancer patients. *Cancer* 1986; 57: 558-562.
 48. Ip C, Ip MM. Serum estrogens and estrogen responsiveness in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors as influenced by dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 291-295.
 49. Mendes AM, Madon RJ, Flint DJ. Effects of cortisol and progesterone on insulin binding and lipogenesis in adipocytes from normal and diabetic rats. *J Endocr* 1985; 106: 225-231.
 50. Wade GN, Gray JM. Cytoplasmic 17 β -(3H)estradiol binding in rat adipose tissues. *Endocrinol* 1978; 103: 1695-1701.
 51. Gray JM, Wade GN. Cytoplasmic progesterone binding in rat adipose tissues. *Endocrinol* 1979; 104: 1377-1382.
 52. Goldin BR, Adlercreutz H et al. Effect of diet on excretion estrogens in pre- and postmenopausal women. *Cancer Res* 1981; 41: 3771-3773.
 53. Milgrom E, Thi L, Atger M, Baulieu EE. Mechanisms regulating the concentration and the conformation of progesterone receptor(s) in the uterus. *J Biol Chem* 1973; 248: 6366-6374.
 54. Rochefort H. Régulation physiologique et pharmacologique des récepteurs des oestrogènes. En «Hormones and breast cancer», INSERM, Paris 1976; 83-96.
 55. Cave WT Jr, Jurkowski JJ. Dietary lipid effects on the growth, membrane composition, and prolactin-binding capacity of rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 185-191.
 56. Cave WT, Erickson-Lucas M. Effects of dietary lipids on lactogenic hormone receptor binding in rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 319-324.
 57. Escrich E. Factores de previsión de hormonodependencia del cáncer de mama. *Oncología* 1986; 9: 135-146.
 58. Nemoto N. Marked activation of benzo(a)pyrene to protein-binding forms in the presence of unsaturated fatty acids and heme-compounds. *Carcinogenesis* 1986; 7: 267-271.
 59. Petrakis NL, Ernster VL, King MC. Breast. En «Cancer epidemiology and prevention», D Schottenfeld, JF Fraumeni Jr, WB Saunders Company, Philadelphia 1982; 855-870.
 60. Armstrong BK, Mc Michael AJ, Mc Lennan R. Diet. En «Cancer epidemiology and prevention», D Schottenfeld, JF Fraumeni Jr, WB Saunders Company, Philadelphia 1982; 419-433.
 61. Knazek RA, Liu SC, Bodwin JS, Vonderhaar BK. Requirement of essential fatty acids in the diet for development of the mouse mammary gland. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 377-382.
 62. Miyamoto-Tiaven MJ, Hillyard LA, Abraham S. Influence of dietary fat on the growth of mammary ducts in BALB/c mice. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 179-185.
 63. Welsch CW. Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 192-202.
 64. Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochem Biophys Acta* 1984; 779: 89-137.
 65. Schettler G. Relevance of fatty acids and eicosanoids to clinical and preventive medicine. *Prog Lipid Res* 1986; 25: 1-4.
 66. Ip C, Ip M, Sylvester P. Relevance of trans fatty acids and fish oil in animal tumorigenesis studies. En «Dietary fat and cancer», Alan R Liss Inc 1986; 283-294.
 67. Rao GA, Abraham S. Enhanced growth rate of transplanted mammary adenocarcinoma induced in C3H mice by dietary linoleate. *J Natl Cancer Inst* 1976; 56: 431-432.
 68. Tan WC, Privett OS, Goldyne ME. Studies of prostaglandins in rat mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res* 1979; 34: 3229-3231.
 69. Cohen LA, Thompson DO, Choi K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and tumor lipid composition and tumor prostaglandins by different dietary fats: association with tumor incidence patterns. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 43-51.
 70. Braden LM, Carroll KK. Dietary polyunsaturated fat in relation to mammary carcinogenesis in rats. *Lipids* 1986; 21: 285-288.
 71. Carroll KK. Lipid oxidation and carcinogenesis. En «Genetic toxicology of the diet», Alan R Liss Inc 1986; 237-244.
 72. Borgeson CE, Pardini L, Pardini RS, Reitz RC. Effects of dietary fish oil on human mammary carcinoma and on lipid-metabolizing enzymes. *Lipids* 1989; 24: 290-295.
 73. Carroll KK. Diet and breast cancer-experimental approaches. En «Diet and human carcinogenesis», JV Joossens et al. Elsevier Science Publishers BV 1985; 265-273.
 74. Aylsworth CF, Welsch CW, Kabara KK, Trosko JE. Effects of fatty acids on gap junctional communication: possible role in tumor promotion by dietary fat. *Lipids* 1987; 22: 445-454.
 75. Vitale JJ, Broitman SA. Lipids and immune function. *Cancer Res* 1981; 41: 3706-3710.
 76. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nut Sci* 1986; 10: 1-65.
 77. Erickson KL. Dietary fat modulation of immune response. *Int J Immunopharmac* 1986; 8: 529-543.
 78. Utermohlen V, Tucker MAM. Possible effects of dietary n-6 series polyunsaturated fatty acids on the development of immune dysfunction and infection. *Proc Nut Soc* 1986; 45: 327-331.
 79. Chandra RK. Immune response in overnutrition. *Cancer Res* 1981; 41: 3795-3796.
 80. Samlaska C. Linoleic acid inhibition of lymphocytotoxicity. *Federation Proc* 1978; 37: 1273.
 81. Wagner DA, Naylor PH et al. Interaction of dietary fat and the thymus in the induction of mammary tumors

- by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res* 1982; 42: 1266-1273.
82. Kollmorgen GM, King MM et al. The methanol extraction residue of *Bacillus Calmette-Guerin* protects against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 162: 410-415.
83. Mertin J, Hunt R. Influence of polyunsaturated fatty acids on survival of skin allografts and tumor incidence in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1976; 73: 928-931.
84. Karmali RA. Do tissue culture and animal model studies relate to human diet and cancer? *Prog Lipid Res* 1986; 25: 533-538.
85. London RS, Murphy L, Kutlowski KE. Hypothesis: breast cancer prevention by supplemental vitamin E. *J Am Coll Nutr* 1985; 4: 559-564.
86. Shamberger RJ, Andreone TI, Willis CE. Antioxidants and cancer. IV. Initiating activity of malonaldehyde as a carcinogen. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1771-1773.
87. Jager FC, Houtsmuller UMT. Effect of dietary linoleic acid on vitamin E requirement and fatty acid composition of erythrocyte lipids in rats. *Nutr Metabol* 1970; 12: 3-12.
88. Cohen LA, Choi K et al. Inhibition of chemically induced mammary carcinogenesis in rats by long-term exposure to butylated hydroxytoluene (BHT): interrelations among BHT concentration, carcinogen dose, and diet. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 721-730.