

CARCINOGENESI QUÍMICA I AMBIENTAL: MECANISMES, FETS I FAL·LÀCIES

ALFRED GINER-SOROLLA

Departament de Farmacologia i Terapèutica
Universitat de Florida del Sud, Tampa. EE.UU.

I. A tall d'introducció

L'avenç més significatiu del segle en recerca oncològica ha estat sense dubte la determinació que la majoria dels casos de càncer humà són originats per causes ambientals. De 70 al 80 % de tumors malignes humans són atribuïbles a substàncies químiques d'origen exogen o endogen. L'evidència epidemiològica i experimental sobre l'etiologia química del càncer és avui d'un consens general entre investigadors; l'acord ja no és tan complet en el corol·lari i lògica conseqüència que és que havent descobert les causes, mitjançant la detecció hom podria evitar l'exposició a carcinògens, i donar un fonament racional per a la prevenció de càncer. Si bé hi ha certs tipus de càncer en què el lligam entre l'exposició a carcinògens i l'aparició de tumors és ben definida, en altres casos la connexió és menys precisa. En el primer cas, prenent com a exemple la relació indubtable entre el fumar i el carcinoma de pulmó, la mesura preventiva és ben senzilla: l'abstenció de l'hàbit. En el segon cas, quan el nexa etiològic no és tan irrefutable, com ara el càncer de colòn, tota recomanació per a la profilaxi ha d'ésser forçosament provisional fins que dades més convincents permetin de recomanar normes de prevenció més acurades. De totes formes, els coneixements acumulats forneixen la possibilitat de delinear guies d'estil de vida que puguin aconseguir una reducció en la incidència de càncer. Fins a quin punt pot arribar aquesta disminució és un problema a resoldre; per altra part la prevenció, pel seu caràcter aleatori i per la tasca de desarrelar hàbits, presenta dificultats, malgrat la senzillesa aparent. A diferència de la terapèutica on la relació entre malaltia i remei és ben neta, la prevenció mostra una incertesa de saber si a llarg termini un prescrit estil de vida en termes individuals produirà un efecte preventiu.

S'ha qualificat sovint el càncer com una «malaltia de la civilització», volent assenyalar que avui dia hi ha més casos de càncer per la major industrialització i la consegüent pol·lució de l'ambient. Aquesta afirmació és una fal·làcia; si sembla que existeix avui una major incidència de càncer es deu atribuir principalment al progrés extraordinari en terapèutica que ha fet disminuir en gran proporció moltes malalties infeccioses i cròniques; això, junt amb el nivell de vida més elevat que ha experimentat el món en les últimes dècades, es tradueix en millors condicions sanitàries i de

nutrició, i com a conseqüència una major longevitat. Sabem que el càncer és principalment una afecció de l'edat avançada, deguda a la disminució de les defenses del sistema immune, entre altres raons, per l'atròfia del timus, òrgan essencial del sistema. A més, la prolongació de vida permet que es manifestin els efectes del carcinògens (que solen trigar uns 30 anys a produir llur efecte); no és per tant gens estrany que avui dia hi hagi més casos de càncer que abans dels anys 30, inici de l'era quimioteràpica, antiinfecciosa. En realitat, està comprovat que la incidència i mortalitat global de càncer ha romàs constant durant els últims 50 anys, si hom sostrau tant sols l'increment tan pronunciat que hom troba de càncer pulmonar degut a l'augment de consum de cigarrets arreu el món. Aquesta constància en la incidència i mortalitat de càncer, indica una invariabilitat (almenys fins ara; hom no pot predir el que pot succeir al futur) en el que respecta als efectes dels factors ambientals i la compensació que experimenta la xifra total pel nombre de tipus de càncer que són en augment i els que disminueixen. Per altra banda, aquesta constància podria assenyalar la ineficiència de la terapèutica moderna per a fer disminuir les taxes d'incidència i mortalitat atribuïbles a neoplàsies. Si bé s'han produït avenços significatius en el tractament d'alguns tipus de càncer, malauradament el nombre d'aquells que són susceptibles a l'efecte dels fàrmacs antineoplàsics és molt reduït i a més presenten els coneguts i greus inconvenients de toxicitat, resistència i àdhuc carcinogenicitat, fets tots que limiten l'ús extensiu de la quimioteràpia. Tot això, malgrat els grans esforços que s'han realitzat arreu del món per a la investigació de noves drogues anticanceroses. D'aquí que es propugnen avui dia altres dreceres a més de la prevenció: la immunoteràpia i l'enginyeria genètica.

II. Factors ambientals com a causa majoritària de càncer

Hom denomina «ambient» el complex d'activitats humanes centrades en els hàbits culturals, estil de vida, ocupació professional i posició geogràfica. El reconeixement del lligam dels factors ambientals amb càncer, pressuposa la distinció de dos conceptes: el d'«agent carcinogènic» o simplement «carcinogen» i el de «factor de risc carcinogènic». En el primer s'inclouen tots aquells productes o hàbits que són plenament definits com a iniciadors i contribuents a una major incidència de certs tipus de càncer en l'home. El segon concepte, el «factor de risc carcinogènic», denota que la connexió entre la causa suposada i determinats tipus de càncer no està plenament establerta. Quan hom descriu, per exemple, l'efecte de certs hidrocarburs policíclics aromàtics, que es troben en el quitrà de carbó o en el condensat de fum de tabac, sobre l'home i animals d'experimentació, aleshores s'entén que aquests productes són «agents carcinogènics», per llur acció biològica definida. Si hom es refereix a factors que semblen ésser associats amb un augment de la incidència de càncer en distintes poblacions humanes amb hàbits culturals similars, hom comprèn amb això una possibilitat d'un major risc de contraure càncer que en l'absència de dits factors. Hom pot citar, per exemple, l'efecte en determinades poblacions o en individus d'un excés de proteïnes i/o de greixos, associat o no al contingut de «fibra» del règim alimentari, com a factor que predisposa a una major incidència de càncer de colón, ens referim en aquest cas a «factors de risc carcinogènic», perquè manca la plena confirmació d'un nexa definit entre el factor causant i la neoplàsia.

Dades estadístiques obtingudes per l'Organització Mundial de la Salut, l'«American Cancer Society», l'«American Health Foundation» i l'«Imperial Cancer Research

Fund» britànic, i altres organitzacions mostren una estreta coincidència en els percentatges de tipus de càncer segons diversos factors ambientals en països industrialitzats. Crec que amb poques variants aquestes dades no són dissimilars de les que s'obtenen als Països Catalans, per raó del grau d'industrialització assolit en les últimes dècades i l'adopció de certs costums dels països nòrdics. Una d'aquestes estadístiques publicada per Weisburger, de l'«American Health Foundation» i que en línies generals és semblant a les altres esmentades, és resumida a la taula I on es mostra la dieta com el factor majoritari de les causes de càncer (un 40 %), seguit de l'hàbit de fumar (un 30 %). L'ocupació professional, el càncer iatrogènic, tots plegats no depassen del 6 %, mentre que la resta seria ocupat pel càncer d'origen biològic, un 10-15 %. A excepció d'aquest tipus de càncer, els altres o sia la majoria d'ells, serien probablement evitables, cosa que dóna esperança per a un control mitjançant la prevenció (1, 2).

1) Nutrició

Dades estadístiques i experimentals indiquen amb una creixent evidència l'intima relació entre el règim alimentari i els diversos tipus de càncer. Encara així cal considerar que aquestes dades entren dins del concepte expressat de «factor de risc carcinogènic». Les dades estadístiques es basen en l'epidemiologia de la varietat de neoplàsies en diverses poblacions tant del punt de vista estàtic com el dinàmic; aquest últim és la resultant de dades obtingudes en poblacions que emigren a

TAULA I. *Distribució de diversos tipus de càncer als Estats Units atribuïbles a factors ambientals (1)*

Tipus	% del total
I. Per estil de vida	
A. Relacionat amb l'ús de tabac	21
Pulmó, pàncreas, bufeta orina, ronyó	
B. Relacionat amb la dieta	
1. Nitrats, nitrits, deficiència en vitamina C; presència de micotoxines	5
Estómac, fetge	
2. Elevat contingut de greixos animals, fibra reduïda, aliments fregits o rostits	40-45
C. Multifactorials	
1. Tabac i alcohol	5
Cavitat bucal, esòfag	
2. Tabac i asbest, tabac i ocupació en mines	5
II. Per ocupació professional	
Òrgans diversos	1-5
III. Iatrogènic	
Radiació, fàrmacs	1
IV. Origen biològic	
Virus, hormones, predisposició genètica	10-15
Limfomes, leucèmies, sarcomes	

països amb distints costums de dieta i estil de vida. En l'aspecte experimental, s'han pogut determinar tant en animals com en l'home els lligams que existeixen entre l'alimentació i la incidència de certs tumors. Tant els estudis epidemiològics com els experimentals han estat publicats recentment en forma ben detallada en un informe de la «National Academy of Sciences» dels EUA, per un comitè «ad hoc» compost per un gran nombre d'experts (3, 4). En aquest informe es posa en relleu la provisió de les dades i la necessitat d'un estudi continu de la qüestió; però fa èmfasi en l'evidència d'un lligam estret entre certs tipus de càncer i hàbits alimentaris. Del punt de vista epidemiològic no hi ha cap dubte de les grans diferències de la incidència de càncer en distintes poblacions i encara dins d'aquestes hi ha manifestes diferències respecte a condicions socio-econòmiques, ètniques i religioses; aquest és l'aspecte estàtic de l'epidemiologia. Quant a l'aspecte dinàmic s'han observat grans variacions en la incidència de càncers amb el canvi d'ambient dels emigrants amb costums culturals diferents del país d'acollida. Dintre de l'aspecte estàtic, si hom considera el país amb major incidència de càncer del món, Escòcia, són indubtablement factors implicats en la nutrició i estil de vida els responsables de tal preeminència. En efecte, aquest país empra una dieta alimentària rica en proteïnes, greixos, aliments fumats, el consum de tabac i alcohol és dels més elevats del món, mentre que hi ha un consum molt reduït de verdures fresques i de fruites. Com a nacions amb un mínim d'incidència de càncer hom compta aquelles on la pobresa no permet una dieta rica en proteïnes i greixos, com tampoc tabac i alcohol; la mortalitat infantil és molt elevada, un terme mitjà de vida molt baix, cosa que es tradueix en una mortalitat per càncer reduïda: «la gent es mor de fam abans que de càncer», com ocorre en tants de pobles del que s'anomena Tercer Món.

A més d'aquestes diferències del total de càncer entre diversos països, es donen també variacions en el que respecta a distints hàbits alimentaris, «status» socio-econòmic, creences religioses i diferències ètniques. Entre els que caldria considerar, hom pot escullir el càncer de còlon, que és molt més freqüent en països nòrdics industrialitzats, com ara els EUA, on la incidència és deu vegades major que en països africans com Kenya i Uganda. En aquest cas s'adverteix un factor de tipus nutritiu, com ho és el gran consum de proteïnes i greixos als països nòrdics industrialitzats i la baixa proporció de «fibra» (la porció no digerible que existeix en fruites, verdures i en el segó de blat). Si bé aquesta explicació ha donat lloc a molta controvèrsia, el fet és que segons va observar Burkitt (5) la baixa incidència de càncer de còlon dels països subdesenvolupats seria atribuïble a la gran proporció de «fibra» en la seva alimentació, que disminuiria el temps de passatge de les femtes per l'intestí gros i amb ell es reduiria l'exposició de la mucosa intestinal als carcinògens. Per altra part, existeixen altres factors com ara que la major quantitat de fibra en l'alimentació fa canviar la composició de la flora bacteriana del còlon que impedeix l'acció d'aquells bacteris que posseeixen enzims que activen la conversió de les substàncies pre-carcinogèniques al carcinogen immediat.

Els moviments migratoris també apunten vers una relació entre hàbits de nutrició i certs tipus de càncer; hom pot citar el cas d'emigrants japonesos que en el país d'origen presenten una gran incidència de càncer gàstric i hepàtic en relació als EUA, mentre que els de còlon, mamari i de pròstata són més reduïts. Després de dues generacions els emigrants japonesos als EUA mostren un perfil de la incidència de càncer similar als dels habitants dels EUA. El factor d'aquestes variacions és molt probablement la nutrició; un major consum de greixos i proteïnes generalment acompanyada d'una disminució en aliments fumats i salats.

Dintre d'una mateixa població els canvis amb el temps, que duu innovacions en nutrició, es manifesten en variacions en incidència de certs tumors malignes. Així per exemple, el fet que el carcinoma gàstric ha tendit a disminuir arreu el món, probablement pel major consum de fruites i aliments contenint àcid ascòrbic que inhibeix la formació de nitrosamines que hom sospita que podrien ésser implicades en la inducció de carcinoma gàstric (6), així com la millor conservació d'aliments per refrigeració, que evita el creixement de fongs productors de micotoxines (aflatoxines) carcinogèniques. A més, el major consum de productes làctics i de carn que semblen tenir un efecte inhibidor del càncer gàstric. Finalment, s'ha connectat als EUA i al Canadà el descens en les taxes d'incidència de càncer gàstric amb la introducció i l'ús generalitzat dels antioxidants BHA (butil-hidroxianisol) i BHT (butil-hidroxitoluè) que s'empren per a evitar l'enranciment de greixos i olis. Aquests antioxidants han mostrat en nombrosos experiments en animals que produeixen una disminució o inhibició de tumors induïts per una gran varietat de carcinògens, cosa que donà fonament racional a Wattenberg el promoure la idea d'una possible quimiopprofilaxi del càncer (7).

2) Tabac

No cal acudir a estadístiques ni a experimentació per a trobar el lligam tan evident entre l'hàbit de fumar i el càncer de les vies respiratòries, majorment el carcinoma pulmonar; n'hi ha prou amb observar fumadors empedreïts i determinar quants d'ells sucumbeixen a neoplàsies. Un terç dels casos de càncer als EUA són atribuïts a càncer pulmonar o sia uns 100.000 anualment; alguns milers deuen ésser afectats igualment de la mateixa malaltia als Països Catalans, càncer perfectament evitable i contra el qual no existeix cap terapèutica eficaç avui dia. El càncer pulmonar és l'únic en constant i alarmant augment arreu del món, una vertadera epidèmia, deguda al creixent consum de tabac, tot això malgrat la propaganda en contra que s'efectua. En aquest respecte ens cap la distinció a l'Estat Espanyol d'haver sobrepassat els EUA en quelcom: el nombre de cigarrets consumits per càpita és ara més gran a Espanya i el consum sembla en augment, quan als EUA s'acusa una disminució anual d'un 2 %. Cal afegir que entre no fumadors es troba també una certa incidència, encara que prou més reduïda, de càncer pulmonar; això es deuria en part a la pol·lució atmosfèrica, exposició professional o més encara a l'exposició a fum del tabac dels fumadors. Evidència en aquest extrem és estadística, amb l'estudi de taxes de morbiditat i mortalitat amb els esposos o companys de fumadors que s'abstenen del tabac. Més recentment, i fet més convincent encara, s'ha determinat per un estudi extens en què s'han analitzat orines d'esposos i companys no fumadors però que són casats amb fumadors, i s'ha comprovat la presència d'un metabòlit (cotinina) de la nicotina del fum del tabac, cosa que indica que els que no fumen també són exposats als perills del tabac per inhalació del fum, bé a la llar o a llocs públics (8, 9).

3) Factors físics

Des del descobriment de la radiactivitat a la fi del segle XIX per Becquerel i la dels raigs X per Roentgen, s'ha trobat una connexió entre els efectes d'exposició a la radiació i certs tipus de càncer. La radiació ultraviolada s'ha establert com a causant de càncer cutani i contribuent al de melanomes. No és per tant d'estranyar que poblacions dels tròpics experimentin una major incidència de càncer produït per la radiació solar. Cal assenyalar el fet que al Sud d'Austràlia hi existeix una incidència

TAULA II. *Alguns dels productes químics considerats com a carcinògens industrials (2)*

Tipus d'exposició o producte	Localització
Quitrà de carbó, estalzi	Pulmó, pell
β -Naftilamina	Bufeta orina
Bencidina	id.
Cloroèters	Vies respiratòries
Clorur de vinil	Mesènquima hepàtic
Benzè	Teixit limfàtic
Formaldehid	Vies respiratòries
Asbest	Pleura, peritoneu, pulmó
Arsènic	Pell, pulmó
Cadmi	Pròstata
Crom	Pulmó
Niquel	Vies respiratòries
Manufactura del cuir	Sinus nasal
Serreries	id.

Nota: Els metalls són en forma d'òxids o de sals.

l'ambient. Després d'aquests treballs que encetaren un nou camp de recerca, la carcinogènesi química, s'han produït nombrosos estudis tant epidemiològics com experimentals que han traçat els riscos que hom troba per ocupació professional en distintes indústries (taula II) (14, 2).

III. Mecanisme d'acció dels carcinògens químics

Els carcinògens químics són substàncies dotades de gran reactivitat que produeixen una major incidència de tumors malignes en animals, en comparació amb els controls. S'han descrit en la literatura científica una gran quantitat de productes químics carcinogènics, la majoria d'origen sintètic, que es classifiquen d'acord amb el criteri mecanístic d'induir lesions en el DNA cel·lular; tots aquells que reaccionen coherentment amb el DNA s'ajunten sota la denominació de genotòxics, els que no posseeixen aquesta característica s'anomenen epigenètics (taula III) (15).

Entre els conceptes generals que es refereixen al desenvolupament del procés carcinogènic figuren: 1) les cèl·lules canceroses no retornen generalment a cèl·lules normals, 2) la divisió de cèl·lules canceroses sempre origina noves cèl·lules canceroses. A més d'aquests conceptes generals cal citar els principis relacionats amb l'origen de les cèl·lules canceroses:

1. Totes les cèl·lules contenen gens de càncer o sia aquells gens que quan són de-reprimits originen la cèl·lula cancerosa. En les cèl·lules no canceroses els gens aquests són reprimits.
2. Degut a una infecció viràsica, els «gens de càncer» que formen part normalment del genoma viràsic s'incorporen al genoma de la cèl·lula cancerosa i així s'expressen, independentment de si altres gens viràsics són funcionals.
3. Les cèl·lules canceroses sorgeixen d'una o més mutacions somàtiques.

TAULA III. *Classificació dels carcinògens químics segons llur mecanisme d'acció (15)*

Carcinogen	Exemples
Genotòxics	
Independents d'activació	Nitrosourees, agents alcoilants
Dependents d'activació	Hidrocarburs policíclics aromàtics, amines aromàtiques, nitrosamines, N-òxids
Inorgànics (*)	Metalls
Epigenètics	
Estat sòlid	Asbest, plàstics en plaques
Hormones	Estrògens, andrògens
Immunosupressors	Anàlegs de purines
Cocarcinògens	Ester de forbol (oli de cròton), catecol
Promotors	Ester de forbol, fenobarbital

(*) Classificat provisionalment com a genotòxic per existir una certa evidència d'acció directa d'alguns d'ells sobre el DNA.

4. El càncer es pot originar per canvis epigenètics (és a dir, no-genes) en cèl·lules normals (16).

Els carcinògens químics per la seva ubiquïtat i potència serien els responsables, a més de la radiació ionitzant i la infecció viràsica, d'afectar qualsevol dels camins que condueixen a la transformació d'una cèl·lula normal en neoplàsica, bé aïlladament o en conjunció. Els agents químics actuen per un procés molt prolongat que s'encetaria en el cicle mitòtic cel·lular, procés que sembla constar d'una fase d'iniciació que converteix la cèl·lula normal en neoplàsica o cancerosa latent i una segona fase de promoció, per la qual la cèl·lula cancerosa latent es transforma de ple amb totes les característiques de creixement desorganitzat i invasor il·limitat que condueixen a l'expressió clínica del càncer.

Aquests conceptes foren desenvolupats a partir de les investigacions de Peyton Rous i Berenblum (16, 17) per a explicar el fenomen que per l'aplicació d'oli de cròton a la pell d'animals, una substància que no és carcinogènica, i que havien estat exposats prèviament a una dosi molt reduïda de carcinogen, es produïa un gran augment en la incidència de tumors. El carcinogen emprat, benzo[a]pirè, era considerat com a iniciador del procés carcinogènic, mentre que l'oli de cròton constituïa el promotor. La fase d'iniciació és molt ràpida i probablement consistiria en una mutació per la interacció mitjançant un enllaç covalent del carcinogen activat amb una funció electrofílica, amb les macromolècules cel·lulars. La fase de promoció és probablement de natura epigenètica, requereix una exposició prolongada i el seu efecte és reversible en els estadis inicials.

Una altra característica dels carcinògens químics és que per actuar requereixen ésser activats, és a dir, experimentar una transformació metabòlica en l'organisme animal, generalment, el fetge, que els converteix en carcinògens «immediats», substàncies summament reactives amb funcions electrofíliques que s'acoblen directament i en forma irreversible amb els àcids nucleics o proteïnes cel·lulars.

L'acció d'un carcinogen determinat pot ésser influïda per diversos factors: bé en forma sinèrgica (cocarcinogènesi) o en forma inhibidora (anticarcinogènesi). Entre

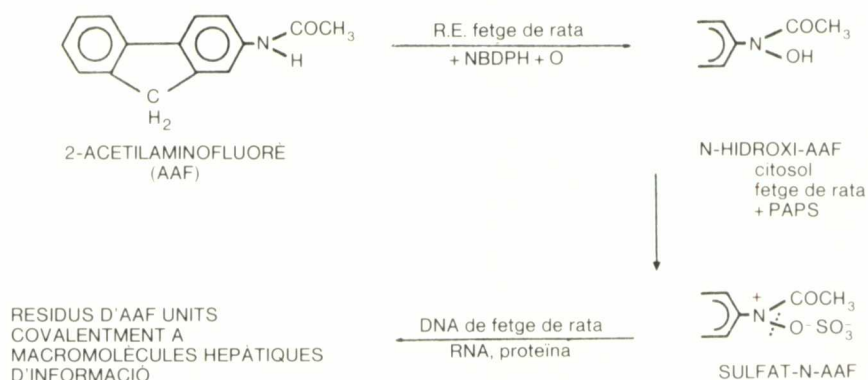


Figura 2. Mecanisme d'activació de les amines aromàtiques (25, 26).

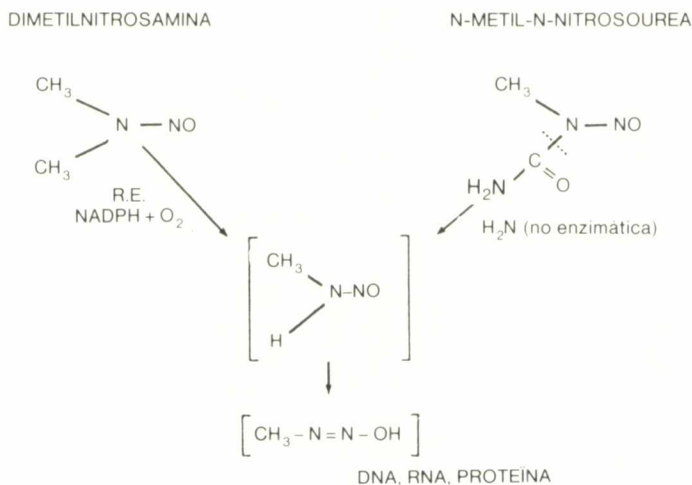


Figura 3. Diferents mecanismes d'activació dels derivats N-nitròs (28).

vats nitroso-ureido posseïen la propietat extraordinària de no requerir activació metabòlica per a exercir l'acció carcinogènica. La majoria dels N-nitròs derivats s'activen per oxidació enzimàtica donant lloc a un N-nitròs que és inestable i es descompon en el radical metil que és el carcinogen immediat, que es combina bé amb els grups NH dels components heterocíclics dels àcids nucleics o bé amb l'OH en la posició C-6 de la guanina, formant un compost metoxi. El resultat és una disrupció en la configuració del DNA, que dona lloc a la iniciació de transformacions que condueixen a la manifestació de la neoplàsia (28) (figura 3).

Una possible font de nitrosamines d'origen ambiental fou investigada al nostre laboratori; consistia en la interacció d'àcid nítrós amb bases hipermodificades existents en els àcids nucleics, especialment en el RNA de transferència i que contenen

amines secundàries com la N⁶-metiladenosina. Aquesta substància i altres similars en condicions similars a les que existeixen en el tracte gastro-intestinal, es converteixen per reacció amb nitrts (presents en aliments, saliva i l'intestí) en la N⁶-nitroso (metiladenosina), un compost carcinogen potent i la primera substància del tipus N-nitrós amb la capacitat d'induir un elevat percentatge de tumors malignes en el sistema reproductiu de rosegadors femelles, així com limfomes i tumors pulmonars (29-31). En altres investigacions també obtinguérem a partir de components bàsics d'àcids nucleics com l'adenina, per simple oxidació a la posició N⁶, la N⁶-hidroxiadenina que era un agent antileucèmic i que al mateix temps presenta propietats carcinogèniques en rosegadors (32). Quan l'oxidació pren lloc al N nuclear, com ja havia investigat una sèrie similar de compostos prèviament al nostre centre, l'Sloan-Kettering G.B. Brown i col·legues (33), s'obtenen els N-òxids de purines. Vàrem investigar al nostre laboratori la doble oxidació de l'adenina, al N-6 i simultàniament al N-3 nuclear: la N⁶-hidroxiadenina 3-òxid resultant (34) és un compost amb propietats antileucèmiques en rosegadors amb una activitat similar a la de la 6-mercaptapurina, però al mateix temps era un dels mutàgens més potents, comparable al metilnitroso-nitroguanidina (MNNG), i a més posseeix una acció carcinogènica en rates (32, 35). Vàrem incloure en aquesta sèrie d'oxidacions la mateixa purina base que dona el compost purina 3-òxid, intensament carcinogènic de potència comparable a la dels hidrocarburs policíclics aromàtics (36). Aquests últims experiments demostren que petites alteracions per addició d'oxigen a components d'àcids nucleics, es transformen en substàncies amb un grau elevat de carcinogenicitat, mutagenicitat, tot acompanyat de propietats inhibidores de leucèmies experimentals. Aquestes substàncies com a altres amb propietats similars, i de fet una gran proporció dels agents quimioteràpics emprats clínicament i que posseeixen acció carcinogènica, són denominades radiomimètiques. Fou precisament el fet d'haver trobat aquestes característiques carcinogèniques de compostos planejats i obtinguts com agents anticàncer al meu laboratori de «Drug Development» (on ens dedicàvem exclusivament al disseny, desenvolupament i assaig de compostos amb potencial inhibidor de tumors) el que em va fer inclinar anys enrra a combinar aquests estudis de quimioteràpia experimental junt amb els de carcinogenicitat de components alterats dels àcids nucleics.

Existeixen altres tipus de carcinògens tant ambientals com sintètics que tenen en comú un mecanisme d'acció similar als descrits; així els compostos amb lactones reactives com les aflatoxines, els agents alquilants, metalls, cocarcinògens i promotors.

IV. El procés de carcinogènesi en el context remot i còsmic

Com i quan es devia iniciar el procés de carcinogènesi, l'aparició de la primera cèl·lula cancerosa? No es troba, potser, cap millor marc per a tal procés que el de la Terra primitiva, fa uns 4 mil milions d'anys, en el que respecta a condicions per a l'origen del càncer. El continu bombardeig de raigs còsmics, la radiació ultraviolada tan potent com la corresponent a un Sol més jove, el decaïment dels isòtops radioactius en la recent formada crosta terràquia, la pol·lució global causada per la gran quantitat d'erupcions volcàniques, l'influx de cometes xocant amb la Terra... Tots aquests factors junt a la pressuposada presència de gasos tan carcinogènics com són la hidrazina i la hidroxilamina a l'atmosfera primitiva, amb l'absència d'una capa protecto-

càncer ossi; això es deuria a la dificultat de preservació donades les condicions cataclísmiques que han ocorregut constantment durant la història del planeta. S'ha de tenir a més present que d'acord amb Good i Finstad (46) la susceptibilitat dels organismes a l'atac carcinogènic és major com més s'avança en l'escala zoològica. Així, tots els vertebrats són afectats per carcinògens químics, mentre que és molt difícil, si no impossible, d'induir tumors malignes en invertebrats per carcinògens químics; de fet, existeix una gran controvèrsia si els invertebrats presenten o no tumors malignes «espontanis». Aquesta característica dels animals de posseir una susceptibilitat o d'ésser refractaris a contraure càncer, bé experimentalment amb carcinògens o bé «espontàniament», segons llur posició en l'escala zoològica, està connectada amb la hipòtesi de MacFarlane Burnet, per a qui el procés carcinogènic seria una manifestació inevitable de la mutabilitat intrínseca de l'organització genètica de l'animal i la major complexitat que ocorre segons s'avança en el període de l'evolució (18). Per a Burnet, la susceptibilitat per a contraure càncer sorgeix simultàniament i com a conseqüència de l'aparició del sistema immunològic, fet que segons aquest autor tingué lloc en els primers vertebrats, iniciant-se així un procés que va des dels peixos placoderms del període Silúric (fa uns 500 milions d'anys) fins als mamífers actuals i l'home. Aquesta data per a l'origen del càncer dels metazous, no és molt diferent de la proposada per altres autors (~ 450 milions d'anys) per a l'aparició dels primers oncògens. La major complexitat esmentada de l'organització dels vertebrats durant l'evolució produeix una major probabilitat d'errors, bé d'origen intrínsec o extrínsec, cosa que condueix a mutacions i a transformació neoplàstica.

V. Perspectives per a la prevenció de càncer ambiental

Fins on pot hom arribar mitjançant la prevenció a un control del càncer? Les dades epidemiològiques i les recerques experimentals sembla que indiquen un camí que cal explorar per a la possible prevenció del càncer per causes ambientals. Les mesures que caldria mamprendre es fonamentarien en la premissa ja esmentada que la majoria dels tumors malignes humans són causats per agents químics d'origen exogen o endogen. Per tant, seria qüestió de poder identificar els agents causants i eliminar-los de l'ambient. Aquesta tasca ideal és plena de obstacles, ja que s'ensopenga amb hàbits culturals arrelats per moltes generacions, així tant col·lectivament com individualment. L'educació del públic com s'ha iniciat a Catalunya pel Govern de la Generalitat és essencial i és la base per aconseguir de mica en mica part d'aquest ideal. A la campanya contra el tabaquisme, així com les normes per una dietètica racional (el que vaig anomenar en certa ocasió a la Universitat Catalana d'Estiu a Prada, com a títol d'una conferència: «Per un règim de vida sa, pla i català»), i crec que hi ha un acord general, se'n ha de donar una prioritat dintre de les peremptòries necessitats sanitàries dels Països Catalans.

La prevenció de càncer té un doble vessant: el que es recolza sobre un aspecte negatiu, d'abstenció de certs hàbits, i l'altre que proposa nous costums que reemplaçin els que hom considera nocius. Podríem distingir així dues classes de prevenció: la passiva i l'activa. La prevenció passiva constaria de l'abstenció total del fumar, d'evitar l'excés d'alcohol, l'excés de calories, de greixos i proteïnes animals, de precaucions sanitàries als llocs de treball, prescindir de radiació i medicació innecessàries... La prevenció activa rau en l'adopció de nous hàbits alimentaris, basats en les recomanacions del que s'anomena «dieta prudent» i que foren el resultat de prolon-

gats i conscienciosos estudis, com s'ha indicat, per la «National Academy of Sciences» dels EUA, que amb caràcter provisional pot servir com a pauta per a aconseguir una reducció substancial en la incidència de càncer.

Una anàlisi de la menor incidència de càncer en certes comunitats i grups de població revela dades i deduccions d'interès: així, sectes religioses, els mormons, els adherits a l'adventisme del Setè Jorn i els vegetarians, mostren fins un 35 % menys d'incidència de càncer que la població general circumdant als EUA; no sols càncer sinó també malalties cardíco-vasculars. Aquests grups tenen prohibit el fumar, beure alcohol i estimulants i la gran majoria s'abstenen de menjar carn; altres factors concomitants deuen figurar, com ara costums sexuals, el reduït «stress» per la vida principalment rural que frueixen, entre altres imponderables.

Dintre de la prevenció activa cal afegir que les investigacions tant experimentals com epidemiològiques apunten vers la vàlua de certs micronutrients en la prevenció de càncer: vitamines com l'àcid ascòrbic, vitamines A i E, retinoides i oligoelements com el zinc i el seleni. A més, l'esmentat BHA (butilo-hidroxianisol) i BHT (butilo-hidroxitoluè) com antioxidants; els flavonoides continguts en verdures, així com els inhibidors de proteases tan abundants en llegums, llavors i fulles de plantes reconeguts com a inhibidors de tumors experimentals. Tots aquests components anticarcinogènics no sols tenen un valor pràctic, sinó que obrin un camp per a la investigació d'un anticarcinogen innocu universal com a ideal últim de tota prevenció (47).

Amb totes aquestes mesures tant de tipus social, com individual, quin percentatge de disminució en la incidència de càncer hom pot assolir? La resposta és un xic difícil, i el que els anglosaxons diuen un «educated guess», una mena de conjectura, podria calcular que amb l'abstenció total del fumar tabac s'aconseguiria un 25-30 % de disminució de càncer, àdhuc de cardiopaties i altres afeccions; la restricció calòrica i dieta «prudent» un 30-35 %; mesures estrictes per a evitar exposició a llocs de treball considerats com a risc, disminució de l'ús de medicaments i de radiació, legislació regulant additius, pol·lució atmosfèrica i d'aigües, tot plegat, d'un 15 a 20 %. Així ens trobem amb un total mínim de 60 % i màxim de 85 % de càncer prevenible, que concorda amb les dades estadístiques mencionades de causació de càncer per factors ambientals.

VI. Resum, suggeriments i colofó

S'han analitzat succintament les causes de càncer produït per factors ambientals; el coneixement d'aquest lligam junt amb el del mecanisme d'acció dels carcinògens pot conduir a la prevenció passiva de certs tipus de neoplàsies. Cal, com a corol·lari, remarcar la necessitat d'adoptar mesures de nivell individual i públic envers aquesta meta, tant en el que pertany a l'aspecte de prevenció passiva com activa. Així mateix cal rebutjar falses suposicions i fal·làcies com: «tot produeix càncer, especialment les coses més agradables de la vida» o «de quelcom hem de morir», excuses per a justificar actituds de complaença i d'apatia.

És una tasca de responsabilitat i dedicació de primer ordre de la classe mèdica, dels professionals sanitaris i docents a tots els nivells escolars, així com entitats oficials dels Països Catalans de perseverar en les dreceres iniciades per a la prevenció de càncer. Cal recordar que un tipus similar a les campanyes d'informació i educació del públic i de nens d'edat escolar, va resultar molt efectiva anys enrera en el que respecta a normes d'higiene ben senzilles per a la conservació de la salut mitjançant,

entre altres punts, la prevenció del contagi de malalties infeccioses. El mateix èxit es pot obtenir –i sembla que succeeix així– amb normes i recomanacions per a la prevenció del càncer ambiental. Aquest problema ha estat molt intel·ligentment enfocat pel Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya; és d'esperar que tant al País Valencià com a les Illes existeixi un empeny, atmosfera i organismes adients per a mamprendre una tasca educativa, d'informació pública i d'exposició a la població escolar i adulta dels problemes i possibilitats per simples mesures de la prevenció del càncer ambiental. La propaganda en aquest respecte voldria suggerir que es fes de forma molt subtil, indirecta i «subliminal»; es tracta de «vendre» suaument («soft sell») al públic unes recomanacions que no són tan sols útils per a la prevenció d'una malaltia determinada, sinó per a la conservació del màxim de la vida: la salut.

S'ha discutit en forma succinta que el procés de carcinogènesi sembla ésser immanent a la Natura, atès que tant els elements que constitueixen l'univers, en la seva majoria, són carcinogènics, com que la presència d'agents mutagènics i carcinogènics a l'espai extraterraquí, suggereixen l'existència remota, l'origen còsmic i la ubiqüitat de mutàgens i carcinògens; els primers foren essencials per al procés de mutació indispensable per a l'origen de la vida a la Terra; els segons haurien contribuït en un espai més avançat del procés d'evolució, a l'origen de la primera cèl·lula cancerosa.

L'observació que durant el període de l'evolució es produeix un augment de carcinògens d'origen natural (plantes), arribant a un màxim durant el Mesozoic, és seguida pel coneixement del fet que la flora actual del planeta és pràcticament desproveïda de plantes de significat econòmic amb carcinògens i encara aquestes són de minsa activitat. Aquest fet de «detoxificació» gradual des de l'època cretàica fins al segle XVIII, data de l'inici de la revolució industrial, afavorí la difusió de la fauna, especialment mamífers i l'home. La tendència detoxificant de la Natura, sembla haver-se aturat com a conseqüència de l'allau tecnològica duta per la Revolució industrial, els hàbits creats per l'afluència i la creixent contaminació de l'ambient, en el qual s'acumulen constantment substàncies tòxiques i carcinogèniques. Encara que el càncer no és directament atribuïble a la civilització tal com l'hem conegut fins ara, les conseqüències esmentades de l'increment de pol·lució per la invasió urbanística i industrial poden molt bé rompre l'equilibri ecològic i resultar en el futur no llunyà (com ho coneixem avui amb el tabac) en vertaderes epidèmies de càncer. L'esmentada facilitat amb què components d'àcids nucleics per una simple addició d'oxigen donen lloc a carcinògens potents, indica la fragilitat dels sistemes biològics davant d'estímuls artificials danyívols. És d'esperar que l'home sabrà prendre les mesures necessàries, reconeixent la connexió de causa i efecte en relació a l'increment de carcinògens a l'ambient, per a evitar el fat que ha escaigut durant el procés evolutiu, a la gran majoria de les espècies animals i de plantes: l'extinció.

Bibliografia

1. WEISBURGER, J.H. 1979 On the etiology of gastrointestinal tract cancers, with emphasis on dietary factors, 215-240. En: *Environmental Carcinogenesis*. P. Emmelot, E. Kriek, eds. Elsevier, Amsterdam.
2. DOLL, R. PETTO, R. 1981 *The causes of cancer*, Oxford University Press, Oxford.
3. GROBSTEIN, E. 1982 *Committee on Diet, Nutrition and Cancer*, National Research Council, natl. Academic Press, Washington, D.C.

4. GROBSTEIN, E. 1983 Diet, nutrition and cancer. *J. Natl. Cancer* 70:1:153.
5. BURKITT, D.P. 1978 *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:585.
6. TANNENBAUM S.R., MORAN D., RAND W., *et al.* 1979 *J. Natl. Cancer, Inst.* 62:9.
7. WATTENBERG, L.W. 1972 *J. Natl. Cancer Inst.* 48:1:425.
8. REIF, A. 1976 *J. Natl. Cancer Inst.* 57:1:207.
9. MATSUKURA, S. *et al.* 1984 *New England J. Med.* 31:828.
10. UPTON, A.C. 1982 Physical Carcinogenesis 551-567. En: *Cancer*, F. Becker *ed.* Plenum, Nova York.
11. ADAMSON, R.H. i SIEBER, S.M. 1977 Antineoplastic agents as potential carcinogens. En: *Origins of Cancer*. Hiatt *et al.*, eds. Vol. 4 Book A p. 424.
12. ROE, F.J.C., 1965 *Clin. Pharmacol. & Therapeutics*. 7:77.
13. SONTAG J.M. 1981 Carcinogens in industry and environment. Dekker, Nova York.
14. DECOUFLÉ, P. 1982, Occupation, 318-335. En: *Cancer and Epidemiology and Prevention*, Schottenfeld i Fraumeni eds, Saunders Philadelphia.
15. WEISBURGER, J.H. i Williams, G.M. 1980 Chemical carcinogenesis, 84-138. En: *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. J. Boull, C. Klassen and M. Amdur, eds. 2nd Edition, Macmillan, Nova York.
16. BERENBLUM, I. 1978 *J. Natl. Cancer Inst.* 60:723.
17. BERENBLUM, I. 1941 *Cancer Res.* 1:807.
18. McFARLANE BURNET. 1970 *Immune Surveillance* Oxford.
19. DURAN-REYNALS, M.L., 1972 *J. Natl. Cancer Inst.* 48:95.
20. BOYLAND, E. 1956 *Biochem. Soc. Symp.* 5:40.
21. SIMS, P., GROVER, P.L., SWAISLAND, A., *et al.* 1974 *Nature*, 252:326.
22. HEIBELBERGER, C. 1975 *Ann. Rev. Biochem.* 44:79.
23. WEINSTEIN, I.B., JEFFREY, A.M., JENNETTE, *et al.* 1976 *Science*, 193:592.
24. WEINSTEIN, I.B., GRUNBERGER, D. 1974. Structural and functional changes in nucleic acids modified by chemical carcinogens. 217-238. En: *Chemical Carcinogenesis Part A*. P.O.P. Ts'o and J.A. DiPaolo, eds. M. Dekker, Nova York.
25. MILLER, J.A. 1970 Carcinogenesis by chemicals. *Cancer Res.* 30:559.
26. MILLER, E.C., MILLER, J.A. 1981 *Cancer* 47:1:055.
27. MAGEE, P.N., BARNES, J.M. 1956 *Brit. J. Cancer* 10:114.
28. DANBURY REPORT: Nitrosamines and human cancer, 1982; P.N. Magee *ed.* Cold Spring Harbor Laboratory, Nova York.
29. GINER-SOROLLA, A., LONGLEY-COOK, J., McCRAVEY, M., *et al.* 1973 *J. Med. Chem.* 16:365.
30. GINER-SOROLLA, A., GREENBAUM, J.H., LAST-BARNEY, K., i ANDERSON, L.M. 1979 *Cancer Lett.* 6:79.
31. ANDERSON, L.M., GINER-SOROLLA, A., GREENBAUM, J.H. 1979 *et al.* *Internat. J. Cancer* 24:319.
32. GINER-SOROLLA, A., BURCHENAL, J.H. i BENDICH, A. 1972 Hydroxylaminopurines and related compounds. Synthesis, physical properties and biological activity. 478-503. En: *The Purines: Theory and Experiment*. E.D. Bergmann and B. Pullman, eds. The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem.
33. BROUN, G.B. 1968, *Progr. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.* 8:209.
34. GINER-SOROLLA, A. 1969 *J. Med. Chem.* 12:717.
35. R. ANDERSON, comunicació personal.
36. TELLER, N., GINER-SOROLLA, A., y STOHRER, G. 1978 *Cancer Research* 38:2229.
37. GINER-SOROLLA, A., i ORO, J. 1981 Mutagens and carcinogens: Occurrence and role during chemical and biological ecilution. P. 583 *Proc. 6th. Internat. Conference Origins of Life*, Jerusalem. En: *Origins of Life* (Y. Wolman, *ed.*) Reidel Dordrecht.
38. DAWE, C.J. 1969 A symposium on Neoplasms and Related Disorders of Invertebrates and Lower Vertebrate Animals p. 31. Dawe and Harshbarger (eds.), National Cancer Institute, Bethesda, MD, Monograph No. 31.
39. SCHOPF, J.W. 1972 Precambrian Paleobiology. p. 17-61. En: *Exobiology C*. Ponnampertuma, *ed.* Elsevier, Nova York.

40. ORÓ, J. 1965 Stages and mechanisms of prebiological organic synthesis. p. 137-171. En: The origins of prebiological systems. Academic, Nova York.
41. ORÓ, J., KIMBALL, A.P. Arch. Biochem. Biophys. 96:293.
42. BARGHOORN, E.S., MEINSCHIN, W.G., and SCHOPF, J.W. 1965, Science 194:461.
43. GINER-SOROLLA, A., i BENDICH, A. 1975 The emergence of carcinogens during the evolution of living systems. (Proc. of the 4th Internat. Conf. on the Origin of Life, Barcelona). En: J. Oró. Ed. Cosmochemical evolution and the origin of life. Reidel Dordrecht p. 316.
44. GINER-SOROLLA, A. 1975 *Afinidad* (Barcelona) 32:141.
45. MOODIE, R.L. 1923, Paleopathology Univ. Illinois Press.
46. FINSTAD, J. i GOOD, R.A. A Symposium on Neoplasms and Related Disorders of Invertebrates and Lower Vertebrate Animals. Dawe and Harshbarger (eds.), National Cancer Institute, Bethesda, MD, Monograph No. 31, p. 51.
47. WATTENBERG, L.W. 1979 Inhibitors of chemical carcinogenesis, 241-263. En: Environmental Carcinogenesis. P. Emmelot i E. Kriek, eds. Elsevier, Amsterdam.