



INVESTIGAR EN ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA Y CÁNCER DE MAMA

Reflexiones, idiosincrasia y principales aportaciones del "Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama"



Por Eduard Eschich. Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama. <http://gmecm.uab.cat>. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

Cuando hablamos de la alimentación y la salud, las personas suelen tener una percepción intuitiva de la bondad o el perjuicio de los alimentos que consumen. Desde la infancia, se suelen recibir opiniones -que no criterios habitualmente- sobre los alimentos, o por lo menos sobre algunos, "etiquetándolos" como buenos o malos. En la actualidad, los términos alimento saludable y alimento perjudicial son utilizados frecuentemente, y existe abundante publicidad en todos los medios y en las propias etiquetas de los produc-

tos sobre alimentos supuestamente saludables o enriquecidos con factores saludables.

El problema reside en que no siempre que se hacen afirmaciones sobre el beneficio o el perjuicio de los alimentos sobre la salud éstas se han basado en evidencias científicas, por lo que se genera confusión y se modifican con el paso del tiempo. El lector recordará los espectaculares cambios de opinión que se han venido produciendo en torno a los beneficios o perjuicios del aceite de oliva o del pescado azul sobre la salud. A propósito de

todas estas situaciones, un ilustre e universal endocrinólogo, el Dr. Gregorio Marañón (1887-1960), indicaba que *"no hay parte de la medicina más mudable ni asentada sobre cimentos más movedizos que la ciencia de la dietética; no pasa año que no cambie algo fundamental"*. La maestría de otro importante médico, Maimónides (Mose Ben Maimon, 1135-1204-), estimulando a sus discípulos a observar y razonar críticamente, sería muy útil aplicarla a la situación que se produce actualmente en relación a los alimentos y la salud. En un extracto de sus afo-



rismos médicos decía: *“Si alguien afirma que tiene pruebas de su propia experiencia de algo que necesita para confirmar su teoría, aún cuando sea una persona de gran autoridad, seriedad y moralidad, deberás dudar. No dejes que tu mente sea arrastrada por las novedades que te cuenta, sino que examina cuidadosamente sus teorías y sus creencias, y respeta las cosas que declara haber visto; examina el asunto sin dejarte persuadir fácilmente...”*. El hecho de que queden aún muchos aspectos por descubrir sobre la nutrición y la salud hace que estas afirmaciones mantengan su vigencia y genera la necesidad de aportar nuevos datos a la caracterización de la actividad biológica de los nutrientes habituales en la alimentación humana, de modo que permitan formular opiniones científicas en relación con la salud de la población y la seguridad de los alimentos. Ése es el objetivo del Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama que tengo el privilegio de dirigir.

Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables

El creciente interés acerca de las propiedades saludables de los alimentos, así como la confusión existente en torno a la certeza de las informaciones sobre los mismos, ha llevado a la necesidad de establecer normas comunitarias sobre el uso de las declaraciones nutricionales y de las propiedades saludables de los alimentos. En este sentido, la Comunidad Europea ha elaborado el Reglamento (CE) nº 1924/2006, modificado por el (CE) nº 109/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20/12/2006 y de 15/01/2008 respectivamente, relativos a las de-

Este alimento emblemático, tomado en cantidades normales dentro de una dieta adecuada y un estilo de vida saludable, frena la progresión del cáncer de mama

claraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, aplicable desde 1 de julio de 2007. En diversas partes de este documento se hace referencia a que el fundamento científico debe ser el aspecto principal a tener en cuenta para el uso de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables, y que los explotadores de empresas alimentarias deben justificarlas. Este requerimiento está particularmente contemplado en el Capítulo II, artículo 6, relativo al “Fundamento científico de las declaraciones”, donde se especifica que “las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables deberán basarse y fundamentarse en datos científicos generalmente aceptados”. Anteriormente a este reglamento, en la publicidad sobre los alimentos se permitía todo lo que no estaba expresamente prohibido. Sin embargo, a partir del mismo todo lo que no está autorizado no se puede publicitar.

En los últimos tiempos, el aceite de oliva -y particularmente el virgen extra- ha visto revalorizado notable-

mente su valor añadido sobre la salud en relación con determinadas enfermedades crónicas, entre ellas el cáncer, y particularmente el de mama. Numerosos estudios de todo tipo han presentado resultados que indican un efecto protector sobre dicha enfermedad. De hecho, tales estudios son -por lo menos en parte- los responsables de esta revalorización, generando un estado de opinión en la población favorable a dicho alimento que naturalmente es muy bien visto por el sector.

El cáncer es básicamente un problema de la proliferación de las células. La proliferación celular constituye un proceso fundamental para los seres vivos, pero si se altera de forma aberrante y excesiva desencadena enfermedades como el cáncer. En relación a esta patología, se puede afirmar que es la más compleja de todas las enfermedades, dado que intervienen multitud de factores genéticos, epigenéticos y ambientales y de estilo de vida e, incluso, algunos afirman que de conducta. Ante semejante complejidad, se podría pensar que la obtención de conocimiento sobre esta enfermedad no debería ser nada fácil. Es muy cierto que en los últimos años los avances han sido muy notables, pero aún no existe proporcionalidad entre, por una parte, el esfuerzo realizado y los enormes recursos destinados; y, por otra, los progresos obtenidos, hecho que coincidiría con la anterior suposición.

Cuando se contemplan estos planteamientos pueden surgir preguntas fundamentales como: ¿siguen estas premisas los estudios realizados sobre la implicación de los factores dietéticos en el cáncer? ¿Cumplen los proveedores de ali-



Los resultados obtenidos indican que los posibles efectos protectores del AOVE no serían suficientemente potentes como para justificar su uso como agente terapéutico



mentos la normativa de la CE mencionada anteriormente en sus aseveraciones sobre el valor añadido sobre la salud de los alimentos que comercializan? ¿Es acertado el estado de opinión de la población sobre la bondad o el perjuicio de los alimentos que consumen? Se deja para el lector la respuesta a estas preguntas, según su percepción experta o intuitiva de las mismas, pero procederemos a hacer algunas consideraciones lo más cercanas posible a juicios de valor sobre la primera de ellas, que es la que compete a este profesor. También se mostrarán las principales evidencias científicas aportadas por el grupo investigador que dirijo, en relación a los efectos del aceite de oliva -siempre virgen extra- sobre el cáncer de mama.

Diferentes tipos de estudios

La primera cuestión se puede empezar a tratar especificando que la consistencia y la reproducibilidad de los estudios sobre dieta y cáncer son distintas según el tipo de estudio efectuado. De manera general, los estudios experimentales en modelos animales proporcionan resultados claros y relativamente reproducibles sobre esta relación. Cuentan con la gran ventaja de que el estudio se realiza en las mismas condiciones alimenticias (dieta completa) y fisiológicas (ingestión, digestión, absorción y metabolismo) que se dan en la especie humana. Permiten modificar experimentalmente los factores dietéticos segregando las variables que se desean estudiar y pueden determinarse parámetros típicos de la enfermedad (comportamiento clínico, anatomía patológica, mecanismos moleculares, etc.). Su problema reside en que la

distancia evolutiva entre la especie del modelo experimental en estudio y la humana limita la extrapolación directa de los resultados. Los estudios en cultivos celulares presentan la ventaja de poder trabajar con comodidad con células humanas. Sin embargo, poseen el inconveniente de la ausencia de las condiciones fisiológicas mencionadas y la pérdida de la arquitectura tisular real, lo cual implica que las importantes influencias entre células y estirpes celulares vecinas (autocrinas y paracrinas) sean muy distintas a las de las células tumorales in vivo, modificándose la conducta fisiopatológica de las células en estudio. Otro inconveniente de estos estudios es que, en el caso de las líneas celulares, son "a propósito de un caso". Finalmente están los estudios en humanos. En primer lugar, los epidemiológicos, que obtienen resultados controvertidos. Así, en el caso de los estudios ecológicos (por países y estudios de migraciones) se ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de grasa *per cápita* y las tasas de mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, en los estudios caso-control y los prospectivos de cohortes la relación no es tan manifiesta. Y por otra parte están los estudios realizados directamente en tumores humanos que permiten caracterizar los parámetros que se desean estudiar en los mismos, pero que al no permitir diseñar experimentos -por obvias razones éticas y prácticas- no controlan las variables del estudio y desconocen la historia natural de la enfermedad.

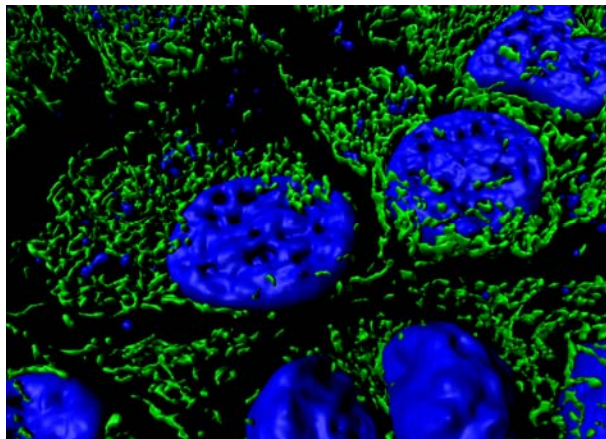
Entre todos los estudios en humanos, resulta interesante considerar los prospectivos de intervención dietética en los que, a pesar de las limitaciones de control del proceso, se pueden determinar con cierta fiabilidad las repercusiones a largo plazo de tales factores dietéticos sobre la enfermedad.

A la vista de la situación anterior, ¿sería entonces correcto extraer conclusiones precipitadas a partir de estudios puntuales con un solo enfoque experimental? ¿Y serían posibles en un breve espacio de tiempo? Dada la complejidad de la enfermedad y las diferencias en la consistencia y la reproducibilidad de los estudios sobre dieta y cáncer, parecería lógico responder que no a esta última pregunta. Además, dicha situación también sugiere que el abordaje del estudio "Dieta y cáncer", o más concretamente "Aceite de oliva virgen extra y cáncer de mama", se hiciera desde un punto de vista integral y con perspectivas a largo plazo. Así es como entiende este profesor investigador y su Grupo que deben ser estos estudios, y es por tales motivos que en sus laboratorios se experimenta en modelos animales y en células *in vitro* de los que se extrae información valiosa para abordar el estudio y la caracterización de los tumores humanos que también se realizan a través de un estudio multicéntrico en el que participan tres hospitales y dos universidades. Es igualmente por esos motivos que, en todos estos modelos, el enfoque experimental pretende ser también integral: clínico, morfológico y el de los mecanismos moleculares implicados. Todo ello con la intención de que el conocimiento sea útil.

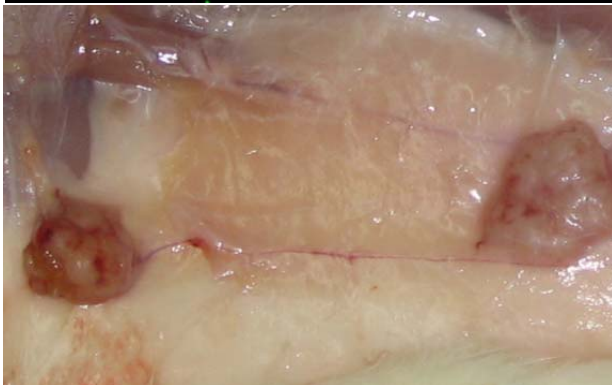
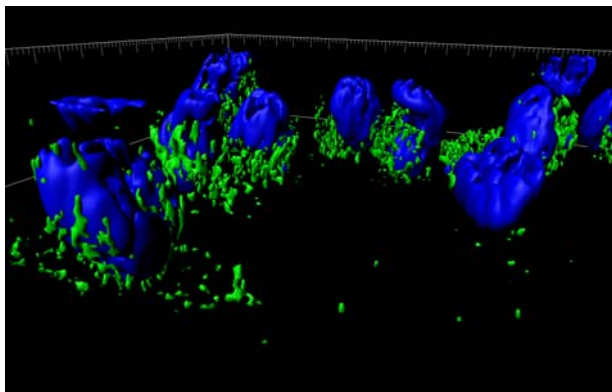
Aportaciones más relevantes sobre AOVE y cáncer de mama

Con tal idiosincrasia, ¿qué se puede afirmar sobre “Aceite de Oliva Virgen Extra y Cáncer de Mama” después de los 32 años que lleva experimentando este “Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama” en el tema de “Nutrición y cáncer de mama”? Entre otras, las aportaciones más relevantes indican que dicho alimento emblemático, tomado en cantidades normales dentro de una dieta adecuada y un estilo de vida saludable, frena la progresión del cáncer de mama y que lo hace a través de diversos y complejos mecanismos. En este sentido, en las 18 series experimentales realizadas hasta el momento actual, los tumores de los grupos de individuos alimentados con aceite de oliva virgen extra presentan menor grado clínico e histopatológico de malignidad. Por otra parte, entre los mecanismos moleculares descritos por el grupo investigador que podrían explicar el efecto protector del aceite de oliva virgen extra de la dieta destacan, en primer lugar, la disminución de una importante vía de proliferación tumoral que utilizan las células tumorales y la activación de mecanismos de destrucción de dichas células tumorales por un proceso de muerte celular genéticamente programada denominado apoptosis. Dicha línea de investigación lleva 18 años en curso y sigue activa en la actualidad. Por otra parte, resulta también muy destacable el descubrimiento del efecto que tiene el aceite de oliva virgen extra sobre diversas funciones que se hallan relacionadas entre sí y con el cáncer de mama: maduración sexual, crecimiento y metabolismo energético. En este sentido, dicho aceite ha demostrado experimentalmente un menor grado de aceleración de la pubertad y el mantenimiento del peso corporal. Se hallan en estudio diversos mecanismos neuroendocrinos y metabólicos que podrían estar implicados en estos interesantes efectos. Tales resultados podrían ser muy relevantes si se considera que el avance de la pubertad -fenómeno que se está produciendo actualmente en las niñas- constituye un claro factor de riesgo de cáncer de mama. Asimismo, el mantenimiento del peso corporal sería también de considerable importancia por la implicación que tienen el sobrepeso y la obesidad en la salud y por su relación con el cáncer de mama. Además, el hecho de que el aceite de oliva virgen extra no modifique la diferenciación celular y no favorezca la producción de sustancias carcinogénicas y el daño en el ADN son otros de los mecanismos descubiertos por el grupo investigador a favor del efecto beneficioso del aceite de oliva virgen extra sobre el cáncer de mama.

Por otra parte, la información obtenida de los modelos experimentales ha permitido seleccionar o describir hasta en dos ocasiones algunos genes cuya alteración podría estar implicada en el cáncer de mama humano en relación con las grasas de la dieta. Estos estudios indican que el aceite de oliva virgen extra no posee los efectos perjudiciales que sí tienen otras grasas de la dieta, pero hasta el momento ac-



Inducción de apoptosis por AOVE en células de cáncer de mama



Tumores mamarios inducidos experimentalmente



Se debería situar al aceite de oliva virgen extra en un contexto de salud pública y, dentro de éste, en el de los hábitos dietéticos dentro de un estilo de vida saludable



tual tampoco ha demostrado ningún tipo de efecto preventivo de tales alteraciones moleculares. Además, las investigaciones llevadas a cabo para estudiar los efectos de las grasas de la dieta sobre los genes que tienen un papel destacado en el cáncer de mama sugieren que algunos de ellos podrían ser firmes candidatos a biomarcadores de riesgo de cáncer de mama en relación con el exceso de grasas de la dieta.

Luces y sombras

Tras todos estos años de investigaciones, se podría decir que el "Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama" ha conseguido aportar evidencias científicas que hablan del efecto saludable del aceite de oliva virgen extra sobre el cáncer de mama. Sin embargo, no todo son luces. Existen también algunas sombras y todos los anteriores estudios también han determinado que el mal uso del aceite de oliva virgen extra puede tener efectos perjudiciales -diversos parámetros estudiados se han visto alterados-, aunque mucho menores que otras grasas debido a sus efectos protectores, que contrarrestarían -por lo menos en parte- los perjudiciales. Además, algunos estudios sugieren que en el caso de mujeres con cáncer, sobre todo en estado avanzado, podría ser necesario modular incluso su ingesta en cantidades normales. En este sentido, conviene recordar que todas las grasas constituyen una

importante fuente de calorías y que las células cancerosas dependen mucho de la energía para funcionar porque su actividad es muy elevada, similar a las células embrionarias en un organismo en desarrollo. Es por tal motivo que una parte del efecto estimulador de las dietas ricas en grasas, incluidas las saludables como el aceite de oliva virgen extra, debe ser atribuido simplemente a que actúan como combustible para las células cancerosas por el elevado contenido en calorías que aportan.

Aún así, hay que volver a insistir en que existen bastantes datos que permiten considerar que el aceite de oliva virgen extra no sólo es un alimento de un gran valor gastronómico, sino que empieza a haber pruebas suficientes para indicar que, bien utilizado, tiene un valor añadido beneficioso sobre la salud y, en concreto, sobre el cáncer de mama. Por todos esos motivos, dicha grasa también puede ser calificada como un alimento funcional. No obstante, en algunas ocasiones se sugiere que el aceite de oliva puede ser considerado como un medicamento. En los estudios realizados por el grupo investigador de este autor los resultados obtenidos indican que los posibles efectos protectores de dicho aceite no serían suficientemente potentes como para justificar su uso como agente terapéutico. Nunca se ha conseguido regresar los tumores mamarios por causa de una dieta con aceite de oliva virgen

extra, ni siquiera cuando ésta es administrada crónicamente. Sus efectos beneficiosos consistirían más bien en un ralentizamiento de la progresión tumoral que en una regresión, total o parcial, del tumor establecido; en consecuencia, previniendo la aparición del cáncer y su desarrollo, más que en un fármaco que se toma cuando se padece la enfermedad. Por tanto, según estas experiencias se debería situar al aceite de oliva virgen extra en un contexto de salud pública y, dentro de éste, en el de los hábitos dietéticos dentro de un estilo de vida saludable.

En cualquier caso, y a pesar de los significativos avances producidos en los últimos años en los efectos de la dieta sobre el cáncer, se requieren más investigaciones para conocer y confirmar todavía con mayor profundidad sus propiedades, descubrir nuevos mecanismos específicos implicados en dichos efectos y definir posibles indicaciones diferenciales de ingesta para los casos de salud, riesgo de enfermedad y enfermedad establecida; así como para determinar con mayor precisión cuál sería la participación del aceite de oliva virgen extra en cada una de estas funciones y sus mecanismos, y la implicación de sus distintos componentes en cada uno de ellos. En última instancia, todas estas acciones contribuirían a obtener información valiosa para la prevención secundaria e incluso primaria de algunas enfermedades crónicas en general y del cáncer en particular. 